

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

(21) **PI0618856-7 A2**

(22) Data de Depósito: 17/11/2006
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 405/04
C07D 409/04
C07D 409/14
A61K 31/4025
A61P 37/00

(54) **Título:** MODULADORES DE CANABINÓIDE DE 5-HETEROARIL-1-FENIL-PIRAZOL SUBSTITUÍDO

(30) **Prioridade Unionista:** 23/11/2005 US 60/739,129

(73) **Titular(es):** Janssen Pharmaceutica N.V.

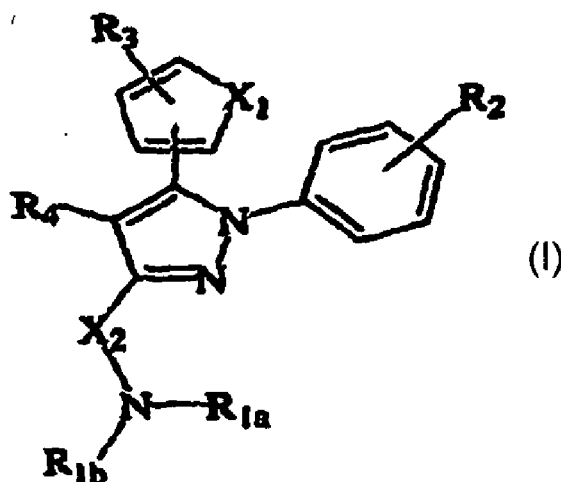
(72) **Inventor(es):** Fina Liotta, Huajun Lu, Meng Pan, Michael P. Wachter, Mingde Xia

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006044890 de 17/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/061948de 31/05/2007

(57) **Resumo:** MODULADORES DE CANABINÓIDE DE 5-HETEROARIL-1-FENIL-PIRAZOL SUBSTITUÍDO. A presente invenção refere-se a um composto modulador canabinóide de 5-heteroaril-1-fenil-pirazol substituído da fórmula (I): ou uma sua forma, e métodos para o uso no tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MODULADORES DE CANABINÓIDE DE 5-HETEROARIL-1-FENIL-PIRAZOL SUBSTITUÍDO**".

Referência Cruzada a Pedidos de Patente Relacionados

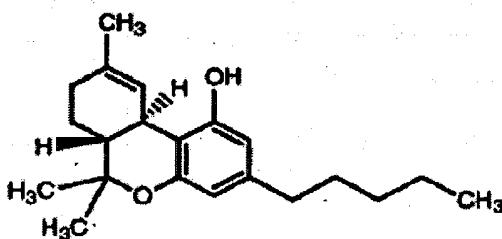
- 5 Esse presente pedido de patente reivindica benefício de pedido de patente provisório nº de série 60/739.129, depositado em 23 de novembro de 2005, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade e para todas as finalidades.

Campo da Invenção

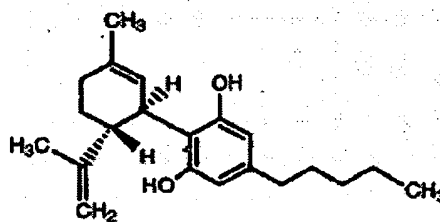
- 10 A presente invenção refere-se a compostos moduladores de canabinóide (CB) de 5-heteroaril-1-fenil-pirazol e a métodos para o uso no tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor.

Antecedentes da Invenção

- 15 Antes da descoberta dos receptores canabinóides CB1 e CB2, o termo canabinóide foi usado para descrever os componentes biologicamente ativos de *cannabis sativa*, cujo mais abundante são delta-9-tetraidrocanabinol (THC) e canabidiol.



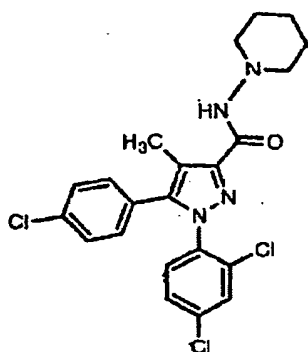
THC



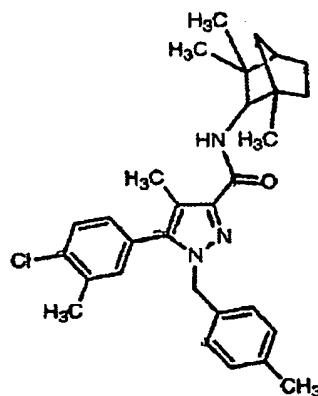
CANABIDIOL

- 20 THC é um agonista parcial moderadamente potente contra os receptores de CB1 e de CB2 é considerado o "canabinóide clássico", um termo agora usado para referir-se a outros análogos e derivados que são estruturalmente relacionados com o núcleo de THC de dibenzopirano tricíclico. O termo "canabinóide não clássico" refere-se a agonistas canabinóides estruturalmente relacionados com canabidiol.

- 25 Investigações farmacológicas concentradas nos moduladores de receptor de CB seletivos da classe estrutura de pirazol, que incluem SR 141716A (o sal de monoclórato de SR 141716) e SR 144528.



SR 141716



SR144528

Moduladores canabinóides de pirazol são um entre as muitas classes estruturais diferentes que auxiliaram o desenvolvimento da farmacologia de CB, auxiliaram a determinar os efeitos biológicos mediados pelos receptores canabinóides, levarão a outro refinamento de compostos correntes e serão uma fonte de novas classes químicas no futuro.

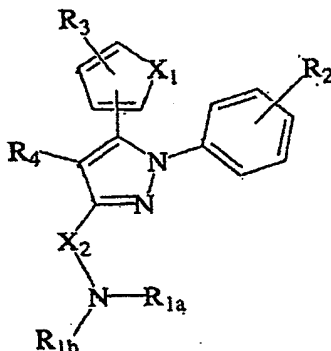
Certos compostos (incluindo SR 141716, SR 144528 e similares) que foram originalmente classificados como antagonistas seletivos são agora considerados agir como "agonistas inversos" ao invés de antagonistas puros. Agonistas inversos têm a capacidade de diminuir o nível constitutivo de ativação de receptor na ausência de um agonista ao invés de apenas bloquear a ativação induzida por ligação de agonista no receptor. A atividade constitutiva de receptores de CB tem implicações importantes uma vez que há um nível de sinalização contínua tanto por CB1 quanto por CB2 mesmo na ausência de um agonista. Por exemplo, SR 141716A aumenta níveis de proteína de CB1 e sensibiliza células em relação a ação agonista, assim indicando que agonistas inversos podem ser uma outra classe de ligantes usadas para modular o sistema endocanabinóide e as trajetórias de sinalização a jusante ativadas por receptores de CB.

Avanços na síntese de CB e ligantes canabimiméticos promoveram o desenvolvimento de farmacologia de receptor e proveram evidência para a existência de subtipos de receptor canabinóide adicionais. No entanto, permanece uma necessidade atual da indentificação e desenvolvimento de moduladores canabinóides de receptor de CB1 ou de CB2 para o tratamento de uma variedade de síndromes, distúrbios e doenças moduladas por

receptor de CB.

Sumário da Invenção

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



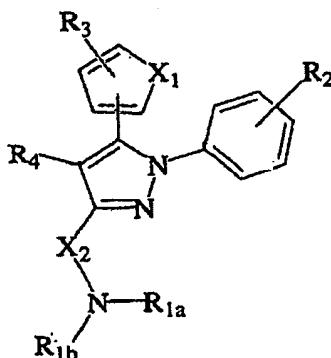
- ou uma sua forma, útil como um modulador de receptor canabinóide, em que
- 5 R_{1a} , R_{1b} , X_1 , X_2 , R_2 , R_3 e R_4 são como definidos aqui.

A presente invenção também refere-se a um método para o uso de um composto da fórmula (I) no tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide.

- A presente invenção ulteriormente refere-se a um método para o
- 10 tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um paciente que necessita do mesmo compreendendo a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I).

Descrição Detalhada da Invenção

- 15 Essa invenção refere-se a um composto tendo um estrutura de acordo com a fórmula (I):



ou uma sua forma, em que

X_1 é N, O ou S;

X_2 é carbonila, alquenil-carbonila ou alquenil-sulfonila;

R_{1a} está ausente ou hidrogênio,

em que R_{1a} está ausente quando R_{1a} e R_{1b} são tomados juntamente com a fórmula (I) átomo de nitrogênio para formar um anel de heterociclila opcio-

- 5 nalmente substituído com um, dois, três ou quatros substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, amino ou aminoalquila, em que os substituintes de alquila e de alcóxi estão opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados de alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino ou aminoalquila;

- 10 R_{1b} é selecionado de C_{3-12} cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila ou alquila substituída com C_{3-12} cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, em que cada uma de C_{3-12} cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila está opcionalmente substituída com um, dois, três ou quatros substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, amino ou aminoalquila,

- 15 em que os substituintes de alquila e de alcóxi estão opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados de alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino ou aminoalquila, e

- em que heterociclila opcionalmente tem um átomo de anel de nitrogênio e o dito átomo está ligado à fórmula (I) átomo de nitrogênio, e em que o dito átomo está opcionalmente ulteriormente substituído com alquila para formar um sal de amônio quaternário;

- 20 R_2 é um, dois, três ou quatros substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino, aminoalquila, aminossulfonilalquila ou sulfonilaminoalquila,

em que os substituintes de alquila e de alcóxi estão opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados de alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino ou aminoalquila;

- 30 R_3 é um ou dois substituintes selecionados de hidrogênio, alquila, alcóxi, ciano ou halogênio,

em que os substituintes de alquila e de alcóxi estão opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados de alcóxi, ciano, halo-

gênio, hidróxi, amino ou aminoalquila; e,

R_4 é um, dois ou três substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano ou halogênio,

em que os substituintes de alquila e de alcóxi estão opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados de alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino ou aminoalquila.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que X_1 é O ou S.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que X_2 é carbonila ou alquenil-sulfonila.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que R_{1a} é hidrogênio.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que R_{1a} está ausente quando R_{1a} e R_{1b} são tomados juntamente com a fórmula (I) átomo de nitrogênio para formar um anel de heterociclila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de alquila, hidróxi ou oxo.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que

R_{1b} é selecionado de heterociclila ou alquila substituída com C_{3-12} cicloalquila, arila ou heteroarila, em que cada uma de C_{3-12} cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila está opcionalmente substituída com um, dois, três ou quatros substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, amino ou aminoalquila,

em que heterociclila opcionalmente tem um átomo de anel de nitrogênio e o dito átomo está ligado à fórmula (I) átomo de nitrogênio, e em que o dito átomo está opcionalmente ulteriormente substituído com alquila para formar um sal de amônio quaternário.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que R_2 é um, dois, três ou quatros substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino, aminoalquila, aminossulfonilalquila ou sulfonilaminoalquila.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que R_2 é um, dois, três ou quatro substituintes de halogênio.

5 Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que R_3 é um ou dois substituintes selecionados de hidrogênio, alquila, alcóxi, ciano ou halogênio.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que R_3 é um ou dois substituintes selecionados de hidrogênio, alquila ou halogênio.

10 Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que R_4 é um, dois ou três substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano ou halogênio.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que R_4 é um, dois ou três substituintes selecionados de alquila ou ciano.

15 Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (I) ou uma sua forma, em que

X_1 é O ou S;

X_2 é carbonila ou alquenil-sulfonila;

20 R_{1a} está ausente ou hidrogênio,

em que R_{1a} está ausente quando R_{1a} e R_{1b} são tomados juntamente com a fórmula (I) átomo de nitrogênio para formar um anel de heterociclila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de alquila, hidróxi ou oxo;

25 R_{1b} é selecionado de heterociclila ou alquila substituída com C_{3-12} cicloalquila, arila ou heteroarila, em que cada uma de C_{3-12} cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila está opcionalmente substituída com um, dois, três ou quatros substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, amino ou aminoalquila,

30 em que heterociclila opcionalmente tem um átomo de anel de nitrogênio e o dito átomo está ligado à fórmula (I) átomo de nitrogênio, e em que o dito átomo está opcionalmente ulteriormente substituído com alquila para formar

um sal de amônio quaternário;

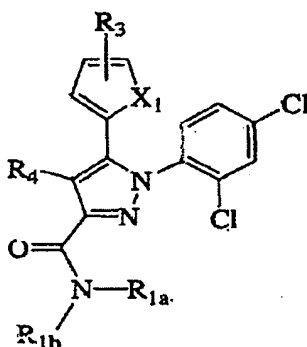
R_2 é um, dois, três ou quatros substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino, aminoalquila, aminossulfonilalquila ou sulfonilaminoalquila;

5 R_3 é um ou dois substituintes selecionados de hidrogênio, alquila, alcóxi, ciano ou halogênio; e,

R_4 é um, dois ou três substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano ou halogênio.

Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula

10 (Ia):



ou uma sua forma, em que

X_1 é O ou S;

R_{1a} está ausente ou hidrogênio,

em que R_{1a} está ausente quando R_{1a} e R_{1b} são tomados juntamente com a
15 fórmula (I) átomo de nitrogênio para formar um anel de heterociclila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de alquila, hidróxi ou oxo;

R_{1b} é selecionado de heterociclila ou alquila substituída com C_{3-12} cicloalquila, arila ou heteroarila, em que heterociclila está opcionalmente
20 substituída com um substituinte selecionado de alquila, hidróxi ou oxo, em que heterociclila opcionalmente tem um átomo de anel de nitrogênio e o dito átomo está ligado à fórmula (I) átomo de nitrogênio, e em que o dito átomo está opcionalmente ulteriormente substituído com alquila para formar um sal de amônio quaternário;

25 R_3 é um substituinte selecionado de hidrogênio, alquila ou halogênio; e,

R₄ é um substituinte selecionado de alquila ou ciano.

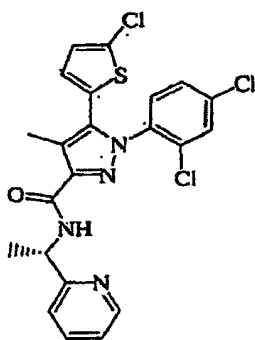
Um exemplo da presente invenção é um composto da fórmula (Ia) ou uma sua forma em que R_{1a}, R_{1b}, X₁, R₃ e R₄ são dependentemente selecionados de:

Cpd	R _{1a}	R _{1b}	X ₁	R ₃	R ₄
1	H	(1S)-1-piridin-2-il-etila	S	5-Cl	CH ₃
2	H	piperidin-1-ila	S	5-Cl	CH ₃
3	H	(1S)-1-fenil-etila	S	5-Cl	CH ₃
4	H	4-OH-piperidin-1-ila	S	5-Cl	CH ₃
5	H	(1R)-1-cicloexil-etila	S	H	CH ₃
6	H	(1R)-1-fenil-etila	S	H	CH ₃
7	H	(1S)-1-fenil-etila	S	H	CH ₃
8	H	(1S)-1-cicloexil-etila	S	H	CH ₃
9	H	(1S)-1-piridin-2-il-etila	S	H	CH ₃
10	H	piperidin-1-ila	S	H	CH ₃
11	H	hexaidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ila	S	H	CH ₃
12	H	(1S)-1-cicloexil-etila	S	5-Cl	CH ₃
13	H	(1R)-1-cicloexil-etila	S	5-Cl	CH ₃
14	H	(1R)-1-fenil-etila	S	5-Cl	CH ₃
15	H	piperidin-1-ila	S	5-Cl	CH ₂ CH ₃
16	H	(1R)-1-fenil-etila	S	H	CN
17	H	(1R)-1-piridin-2-il-etila	S	H	CN
18	H	(1R)-1-cicloexil-etila	S	H	CN
19	H	(1S)-1-fenil-etila	S	H	CN
20	H	piperidin-1-ila	S	H	CN
21	---	piperidin-1-ila	S	H	CN
22	H	piperidin-1-ila	S	5-Br	CH ₃
23	H	piperidin-1-ila	S	5-Cl	CN
24	H	(1R)-1-cicloexil-etila	S	5-Cl	CN
25	H	(1R)-1-fenil-etila	S	5-Cl	CN
26	H	(1S)-1-fenil-etila	S	5-Cl	CN
27	H	(1R)-1-piridin-2-il-etila	S	5-Cl	CN

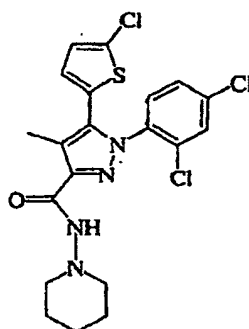
Cpd	R _{1a}	R _{1b}	X ₁	R ₃	R ₄
28	H	piperidin-1-ila	S	5-F	CH ₃
29	H	piperidin-1-ila	S	5-I	CH ₃
30	H	2-oxo-piperidin-1-ila	S	5-Cl	CH ₃
31	H	(1S)-1-fenil-etila	S	5-F	CH ₃
32	H	(1R)-1-fenil-etila	S	5-F	CH ₃
33	H	(1S)-1-cicloexil-etila	S	5-F	CH ₃
34	H	(1S)-1-piridin-2-il-etila	S	5-F	CH ₃
35	H	piperidin-1-ila	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
36	H	(1S)-1-fenil-etila	S	5-I	CH ₃
37	H	(1S)-1-piridin-2-il-etila	S	5-I	CH ₃
38	H	(1R)-1-fenil-etila	S	5-I	CH ₃
39	H	(1S)-1-cicloexil-etila	S	5-I	CH ₃
40	H	(1R)-1-fenil-etila	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
41	H	(1S)-1-piridin-2-il-etila	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
42	H	(1S)-1-fenil-etila	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
43	H	(1S)-1-cicloexil-etila	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
44	H	piperidin-1-ila	S	4-Br	CH ₃
45	---	piperidin-1-ila	S	4-Br	CH ₃
46	H	(1S)-1-fenil-etila	S	4-Br	CH ₃
47	H	(1S)-1-piridin-2-il-etila	S	4-Br	CH ₃
48	H	(1S)-1-cicloexil-etila	S	4-Br	CH ₃
49	H	(1R)-1-fenil-etila	S	4-Br	CH ₃
50	---	4-OH-piperidin-1-ila	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
51	H	4-OH-piperidin-1-ila	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
52	H	1-CH ₃ -piperidin-1-ila	S	5-Br	CH ₂ CH ₃
53	H	piperidin-1-ila	O	5-CH ₃	CH ₃
54	H	(1S)-1-fenil-etila	O	5-CH ₃	CH ₃
55	H	(1R)-1-fenil-etila	O	5-CH ₃	CH ₃
56	H	(1R)-1-piridin-2-il-etila	O	5-CH ₃	CH ₃
57	H	(1R)-1-cicloexil-etila	O	5-CH ₃	CH ₃

Um exemplo da presente invenção é um composto ou uma sua

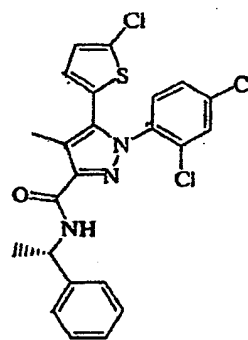
forma selecionado do grupo que consiste em



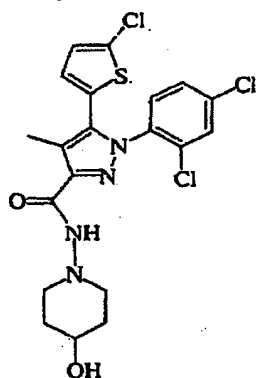
Composto 1



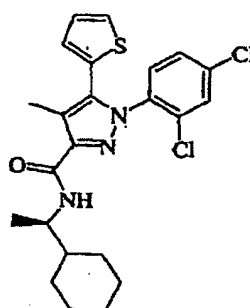
Composto 2



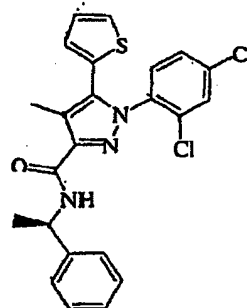
Composto 3



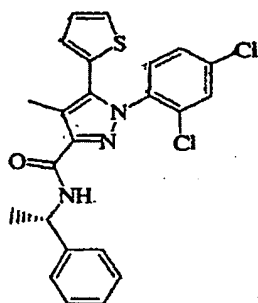
Composto 4



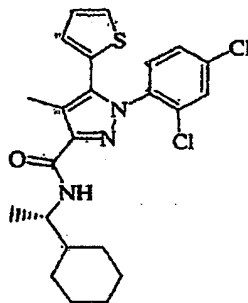
Composto 5



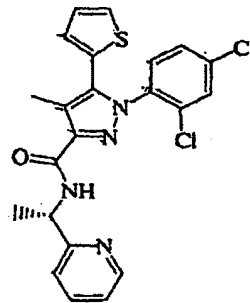
Composto 6



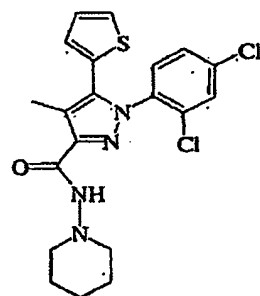
Composto 7



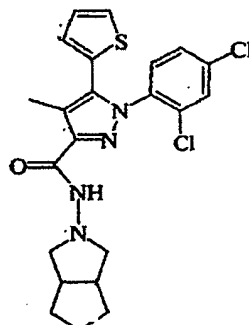
Composto 8



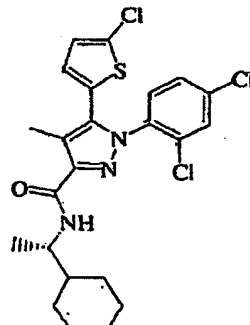
Composto 9



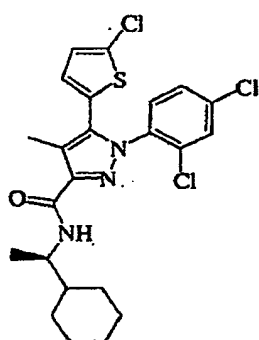
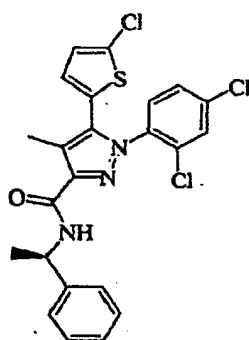
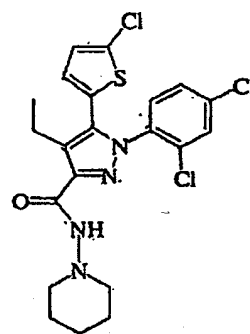
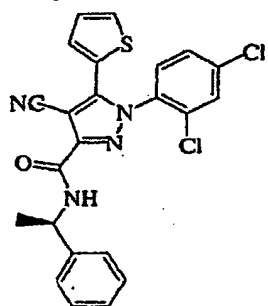
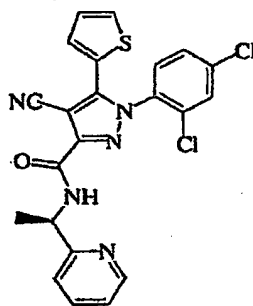
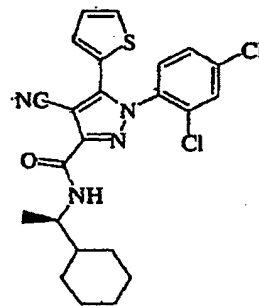
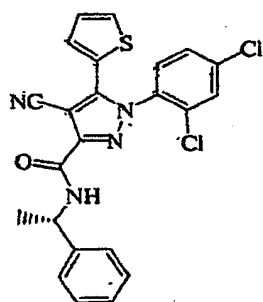
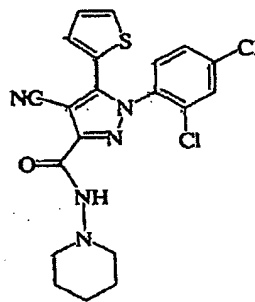
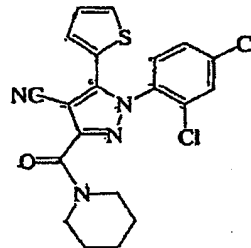
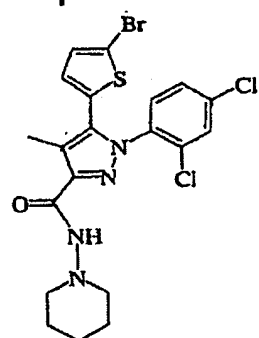
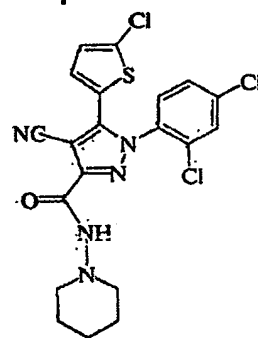
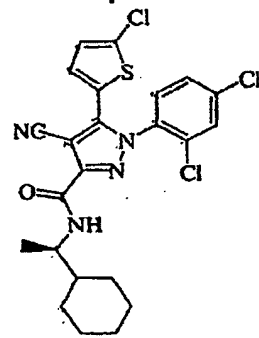
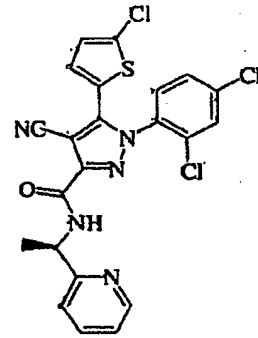
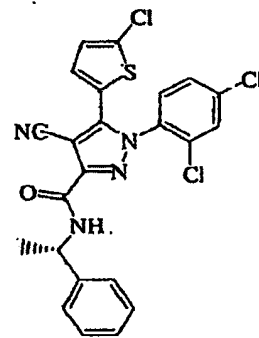
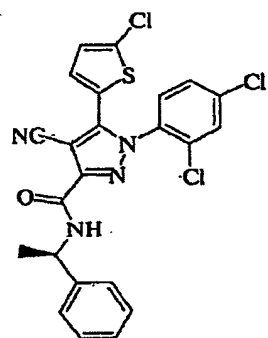
Composto 10

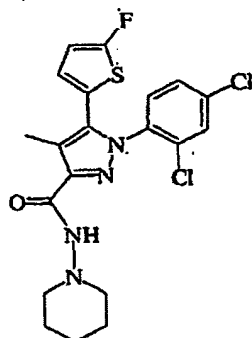
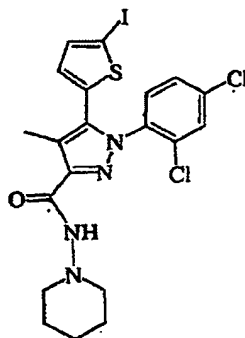
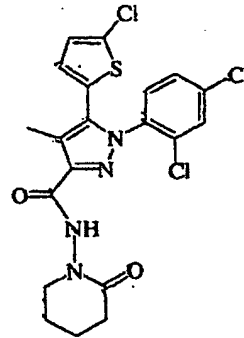
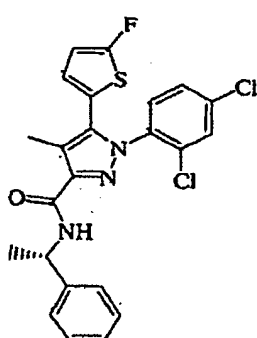
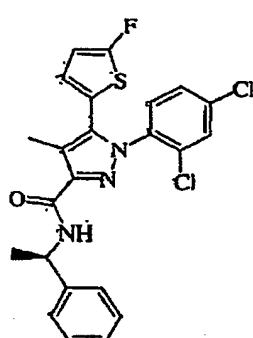
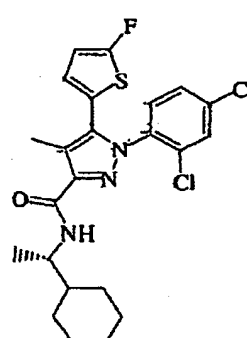
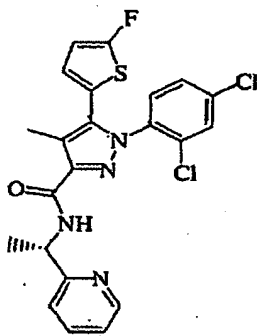
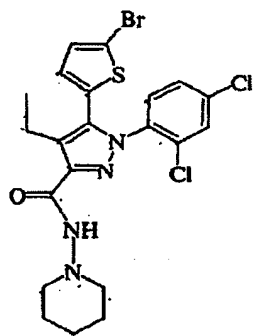
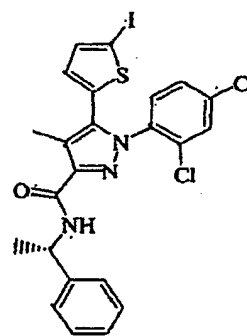
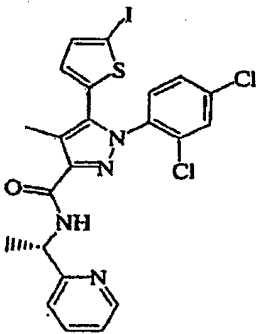
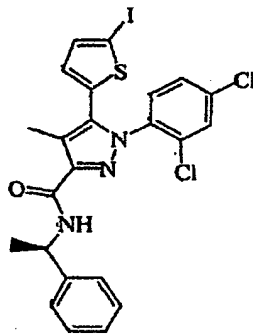
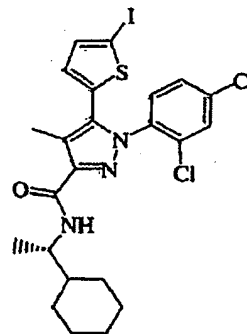


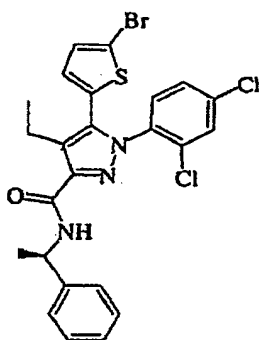
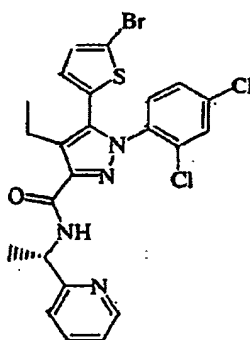
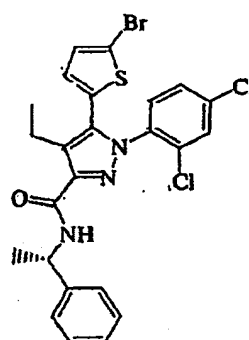
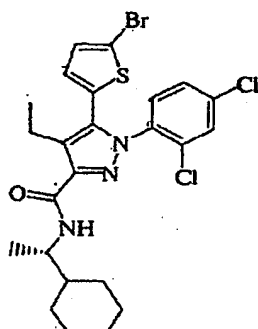
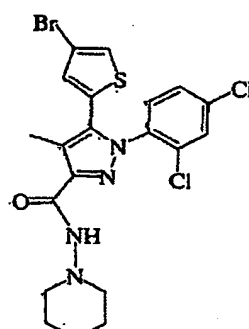
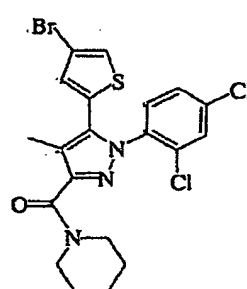
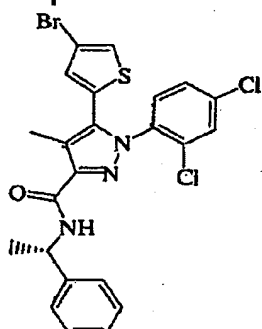
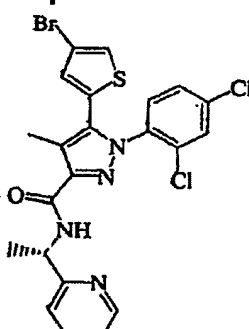
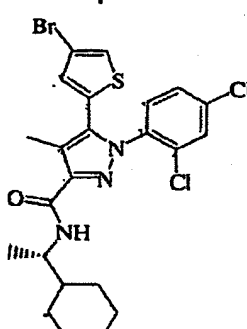
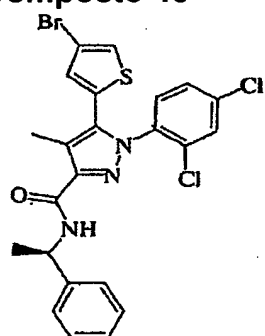
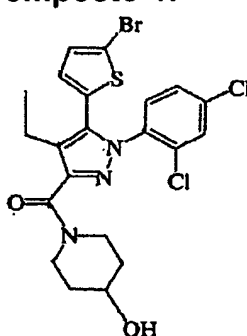
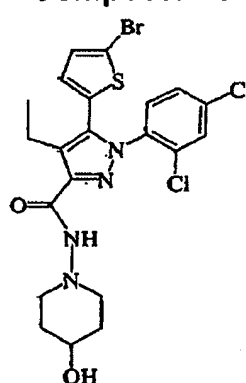
Composto 11

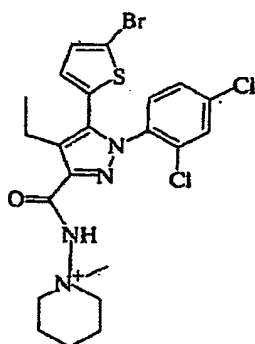
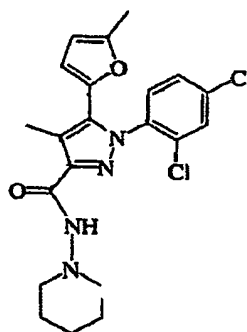
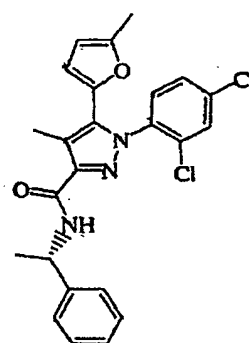
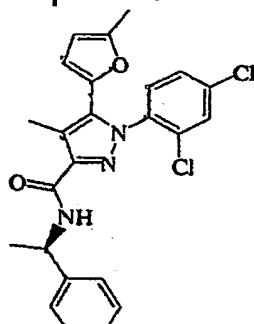
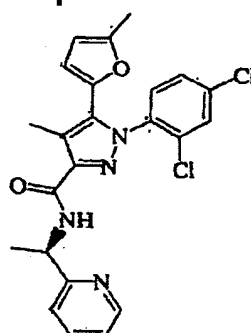
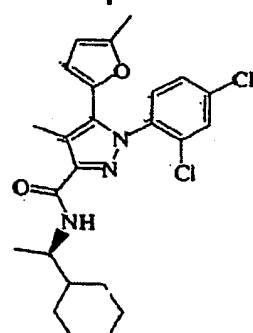
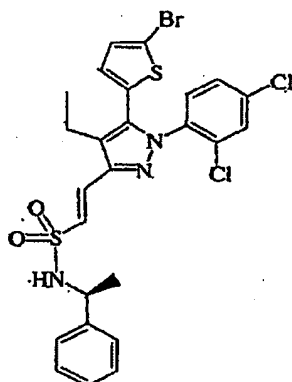


Composto 12

**Composto 13****Composto 14****Composto 15****Composto 16****Composto 17****Composto 18****Composto 19****Composto 20****Composto 21****Composto 22****Composto 23****Composto 24**

Composto 25**Composto 26****Composto 27****Composto 28****Composto 29****Composto 30****Composto 31****Composto 32****Composto 33****Composto 34****Composto 35****Composto 36****Composto 37****Composto 38****Composto 39**

**Composto 40****Composto 41****Composto 42****Composto 43****Composto 44****Composto 45****Composto 46****Composto 47****Composto 48****Composto 49****Composto 50****Composto 51**

**Composto 52****Composto 53****Composto 54****Composto 55****Composto 56****Composto 57****Composto 58**

Definições

Como usado aqui, pretende-se que aos seguintes termos tenham as seguintes definições. As definições aqui podem especificar que o termo químico tenha uma fórmula indicada. Pretende-se que a fórmula particular provida não limite o escopo da invenção, mas seja provida como uma ilustração do termo. Pretende-se que o escopo da definiçãoe per se do termo inclua uma pluralidade de variações esperadas serem incluídas por aquele versado na técnica.

O termo "alquila" significa um radical de hidrocarboneto monovalente de cadeia reta ou ramificada saturado de até 10 átomos de carbono. Alquila tipicamente inclui, mas não é limitada a, metila, etila, propila, isopro-

pila, n-butila, t-butila, pentila, hexila, heptila e similares. Quando ulteriormente substituída, variáveis de substituintes podem ser colocadas sobre qualquer átomo de carbono de alquila.

O termo "alquenila" significa um radical de hidrocarboneto monovalente de cadeia reta ou ramificada parcialmente saturado de até 10 átomos de carbono tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono, pelo que a ligação dupla é derivada pela remoção de um átomo de hidrogênio a partir de cada um de dois átomos de carbono adjacentes. Átomos podem ser orientados sobre a ligação dupla ou na configuração cis (Z) ou trans (E). Alquenila tipicamente inclui, mas não é limitada a, etenil (vinila), propenil (alila ou 2-propenila), butenila e similares. Quando variáveis de substituintes, ulteriormente substituídas podem ser colocadas sobre qualquer átomo de carbono de alquila.

O termo "alcóxi" significa um radical da fórmula: -O-alquila. Alcóxi tipicamente inclui, mas não é limitado a, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi e similares. Quando variáveis de substituintes, ulteriormente substituídas podem ser colocadas sobre qualquer átomo de carbono de alcóxi.

O termo "C₃₋₁₂ cicloalquila" significa um radical de sistema de anel de hidrocarboneto saturado ou parcialmente insaturado ou grupo de ligação. O termo "C₃₋₁₂ cicloalquila" também inclui um radical de sistema de anel de C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, C₅₋₈ cicloalquila, C₅₋₁₂ cicloalquila ou C₉₋₁₂ cicloalquila e similares tais como, mas não limitado a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila, ciclooctila, indanila, indenila, 1,2,3,4-tetraidro-naftalenila, 5,6,7,8-tetraidro-naftalenila, 6,7,8,9-tetraidro-5H-benzocicloeptenila, 5,6,7,8,9,10-hexaidro-benzociclooctenila, fluorenila, biciclo[2.2.1]heptila, biciclo[2.2.1]heptenila, biciclo[2.2.2]octila, biciclo[3.1.1]heptila, biciclo[3.2.1]octila, biciclo[2.2.2]octenila, biciclo[3.2.1]octenila, adamantanila, octaidro-4,7-metano-1H-indenila, octaidro-2,5-metano-pentalenila (também chamada de hexaidro-2,5-metano-pentalenila) e similares. Quando variáveis de substituintes, ulteriormente substituídas podem ser colocadas sobre qualquer átomo de carbono de anel.

O termo "heterociclila" significa um radical de sistema de anel

saturado ou parcialmente insaturado, em que pelo menos um átomo de carbono de anel foi substituído com um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, O, S, S(O) ou SO₂. Um sistema de anel de heterociclila ulteriormente inclui um sistema de anel tendo 1, 2, 3, ou 4 membros de átomo de carbono substituído por um átomo de nitrogênio. Alternativamente, um anel pode ter 0, 1, 2, ou 3 membros de átomo de nitrogênio e 1 membro de átomo de oxigênio ou de enxofre. Alternativamente, até dois membros de anel adjacentes podem ser heteroátomos, em que um heteroátomo é nitrogênio e o outro heteroátomo é selecionado de N, S, ou O.

Heterociclila tipicamente inclui, mas não é limitada a, furila, tienila, 2H-pirrol, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolidinila, pirrolila, 1,3-dioxolanila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, 2-imidazolinila (também chamada de 4,5-diidro-1H-imidazolila), imidazolidinila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, tetrazolila, tetrazolidinila, 2H-pirano, 4H-pirano, piridinila, piperidinila, 1,4-dioxanila, morfolinila, 1,4-ditianila, tiomorfolinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piperazinila, azetidina, azepanila, indolizinila, indolila, isoindolila, 3H-indolila, indolinila (também chamada de 2,3-diidro-indolila), benzo[b]furila, benzo[b]tienila, 1H-indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, purinila, 4H-quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, ftalzinila, quinazolinila, quinoxalinila, 1,8-naftiridinila, pteridinila, quinuclidinila, hexaidro-1,4-diazepinila, 1,3-benzodioxolila (também conhecida como 1,3-metilenodioxifenila ou benzo[1,3]dioxolila), 2,3-diidro-1,4-benzodioxinila (também conhecida como 1,4-etilenedioxifenila), tetraidro-furanila, benzo-diidro-furanila, tetraidro-piranila, benzo-tetraidro-piranila, tetraidro-tienila, benzo-diidro-tienila, 5,6,7,8-tetraidro-4H-cicloepa(b)tienila, 5,6,7-triidro-4H-cicloexa(b)tienila, 5,6-diidro-4H-ciclopenta(b)tienila, tetraidro-piridazinila, hexaidro-1,4-diazepinila, hexaidro-1,4-oxazepanila, 2,3-diidro-1,4-benzodioxinila, 2,3-diidro-benzofuranil 2-aza-biciclo[2.2.1]heptila, 1-aza-biciclo[2.2.2]octila, 8-aza-biciclo[3.2.1]octila, 7-oxa-biciclo[2.2.1]heptil e similares.

O termo "arila" significa um radical de sistema de anel de hidrocarboneto aromático insaturado, monovalente. Sistemas de anel de arila in-

cluem fenila, naftalenila, azulenila, antracenila e similares.

O termo "heteroarila" significa um radical de sistema de anel de hidrocarboneto aromático insaturado, monovalente, em que pelo menos um átomo de carbono de anel foi substituído com um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, O, S, S(O) ou SO₂, como definidos na heterociclila acima. Sistemas de anel de heteroarila incluem furila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, indolila, azaindolila, isoindolila, benzo[b]furanila, benzo[b]tienila, indazolila, azaindazolila, benzoimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila, purinila, 4H-quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, ftalzinila, quinazolinila, quinoxalinila, 1,8-naftiridinila, pteridinila e similares.

O termo "alquenil-carbonila" significa um grupo de ligação da fórmula: grupo -alquenil-C(O)-terminal.

O termo "alquenil-sulfonila" significa um grupo de ligação da fórmula: grupo -alquenil-SO₂-terminal.

O termo "amino" significa um radical da fórmula: -NH₂.

O termo "aminoalquila" significa um radical da fórmula: -NH-alquila ou N(alquila)₂.

O termo "aminossulfonilalquila" significa um radical da fórmula: -NH-SO₂-alquila ou um grupo de ligação da fórmula: grupo -NH-SO₂-alquil-terminal.

O termo "carbonila" significa um grupo de ligação da fórmula: grupo -C(O)-terminal.

O termo "halogênio" significa o grupo cloro, bromo, fluoro ou iodo.

O termo "sulfonilaminoalquila" significa um radical da fórmula: -SO₂-NH-alquila ou -SO₂-N(alquila)₂, ou um grupo de ligação da fórmula: grupo -SO₂-NH-alquil-terminal.

O termo "substituído" significa um ou mais átomos de hidrogênio sobre uma molécula de núcleo que foram substituídos com um ou mais radi-

cais ou grupos de ligação, em que o grupo de ligação, por definição é também ulteriormente substituído. A capacidade de um radical ou um grupo de ligação substituir um átomo de hidrogênio é opcionalmente esperada por aquele versado na técnica para resultar em uma molécula de núcleo quimicamente estável.

O termo "dependentemente selecionado" significa que as variáveis de estrutura são especificadas em uma combinação indicada.

Em geral, regras de nomenclatura de IUPAC são usadas através de toda essa descrição.

10 Formas farmacêuticas

O termo "forma" ou "forma isolada", em qualquer contexto aqui, significa que certos compostos da presente invenção podem existir em vários estágios isolados tais como, sem limitação, uma forma de sal, estereoisômero, cristalina, polimorfo, amorfo, solvato, hidrato, éster, pró-fármaco ou metabólito. A presente invenção inclui todas as tais formas de composto e suas misturas, incluindo compostos ativos na forma de enantiômeros essencialmente puros, misturas racêmicas, isômeros geométricos puros (tais como estereoisômeros cis e trans), misturas de tautômeros e isômeros geométricos.

Os compostos da presente invenção podem estar presentes na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Para o uso em remédios, os "sais farmaceuticamente aceitáveis" dos compostos dessa invenção referem-se a formas de sais de ácidos/aniônicos ou básicos/catiônicos não tóxicas.

Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos dessa invenção incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados por misturação de uma solução do composto de acordo com a invenção uma solução de um ácido farmaceuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico.

Além do mais quando os compostos da presente invenção por-

tam uma porção ácida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis adequados podem incluir sais de metal alcalino, por exemplo, sais de sódio ou de potássio; sais de metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de cálcio ou de magnésio; e sais formados com ligantes orgânicos, por exemplo, sais de amônio quaternário.

Assim, sais farmaceuticamente aceitáveis representativos incluem os seguintes: acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, cálcio, cansilato (ou canfossulfonato), carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, iodeto, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato, olato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartarato, tosilato.

A presente invenção inclui dentro de seu escopo pró-fármacos e metabólitos dos compostos dessa invenção. Em geral, tais pró-fármacos e metabólitos serão derivados funcionais dos compostos que são prontamente conversíveis in vivo em um composto ativo.

Assim, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administração" incluirá o meio para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença descrita aqui com um composto especificamente descrito ou um composto, ou um pró-fármaco ou seu metabólito, que obviamente será incluído dentro do escopo da invenção embora não especificamente descrevesse para certos dos presentes compostos.

O termo "pró-fármaco" significa uma forma farmaceuticamente aceitável de um derivado funcional de um composto da invenção (ou um seu sal), em que o pró-fármaco pode ser: 1) um precursor relativamente ativo que converte in vivo em um componente de pró-fármaco ativo; 2) um precursor relativamente inativo que converte in vivo em um componente de pró-fármaco ativo; ou 3) um componente relativamente menos ativo que contribui para atividade biológica terapêutica depois de se tornar disponível in vivo (isto é, como um metabólito). Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-fármaco adequados são descritos, por e-

xemplo, na "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

O termo "metabólito" significa uma forma farmaceuticamente aceitável de um derivado metabólico de um composto da invenção (ou um seu sal), em que o derivado é um componente relativamente menos ativo do
5 composto que contribui para a atividade biológica terapêutica depois de se tornar disponível in vivo.

A presente invenção contempla compostos de vários isômeros e suas misturas. O termo "isômero" refere-se a compostos que têm a mesma composição e peso molecular mas diferem em uma propriedade física ou
10 química, ou ambas. Tais substâncias têm o mesmo número e espécie de átomos mas diferem na estrutura. A diferença estrutural pode ser na constituição (isômeros geométrico) ou em uma capacidade de girar o plano de luz polarizada (estereoisômero).

O termo "estereoisômero" refere-se a isômeros de constituição
15 idêntica que diferem na disposição de seus átomos no espaço. Enantiômeros e diastereômeros são estereoisômeros em que um átomo de carbono assimetricamente substituído age como um centro quiral.

O termo "quiral" refere-se a uma molécula que não é sobreponível em sua imagem menor, implicando a ausência de um eixo e um plano ou
20 centro de simetria. O termo "enantiômero" refere-se a um de um par de espécies moleculares que são imagens de espelho entre si e não são sobreponíveis. O termo "diastereômero" refere-se a estereoisômeros que não estão relacionados com imagens de espelho. Os símbolos "R" e "S" representam a configuração de substituintes em volta de um átomo(s) de carbono
25 quiral. Os símbolos "R*" e "S*" significam as configurações relativas de substituintes em volta de um átomo(s) de carbono quiral.

O termo "racemato" ou "mistura de racemato" refere-se a um composto de quantidade equimolares de duas espécies de enantioméricas, em que o composto é destituído de atividade ótica. O termo "atividade ótica"
30 refere-se ao grau ao qual uma molécula quiral ou mistura não racêmica de moléculas quirais gira no plano de luz polarizada.

O termo "isômero geométrico" significa isômeros que diferem na

orientação de átomos substituintes em relação a uma ligação dupla de carbono-carbono, a um anel cicloalquila, ou a um sistema bicíclico ligado por ponte. Átomos substituintes (outro que não hidrogênio) sobre cada lado de uma ligação dupla de carbono-carbono podem estar em uma configuração E ou Z. Na configuração "E", os substituintes estão sobre os lados opostos em relação à ligação dupla de carbono-carbono. Na configuração "Z", os substituintes são orientados sobre o mesmo lado em relação à ligação dupla de carbono-carbono.

Os descritores isoméricos ("R", "S", e "Z") indicam configurações de átomo em relação a uma molécula de núcleo e pretende-se que sejam usados como definidos na literatura.

Os compostos da invenção podem ser preparados como isômeros individuais ou por síntese específica de isômero ou decomposto de uma mistura isomérica. Técnicas de decomposição convencionais incluem a combinação da base livre (ou ácido livre) de cada isômero de um par isomérico usando-se um ácido opticamente ativo (ou base) para formar um sal opticamente ativo (seguido por regeneração e cristalização funcionais da base livre) formação de um éster ou amida de cada um dos isômeros de um par isomérico por reação com um auxiliar quiral apropriado (seguido por cristalização fracional ou separação e remoção cromatográfica do auxiliar quiral), ou separação de uma mistura isomérica ou de um intermediário ou de um produto final usando-se métodos cromatográficos bem-conhecidos.

Além do mais, compostos da presente invenção podem ter um ou mais formas polimorfas ou amorfas e pretende-se como tais estarem incluídas no escopo da invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns (por exemplo, ésteres orgânicos tais como etanolato e similares), e pretende-se que tais sejam incluídos dentro do escopo dessa invenção.

Durante qualquer um dos processos para a preparação dos compostos da presente invenção, proteção de grupos reativos ou sensíveis sobre qualquer uma das moléculas em questão pode ser necessária ou desejável, ou ambas. Isso pode ser alcançado por meio de grupos de proteção

convencionais, tais como aqueles descritos Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos de proteção podem ser removidos a um estágio subsequente conveniente usando-se métodos conhecidos na técnica.

Uso Terapêutico

Receptores canabinóides de CB1 e CB2 pertencem a família de receptor acoplado de proteína G (GCPR), uma superfamília de receptor com um padrão distintivo de sete domínios de transmembrana, que inibe canais de cálcio de tipo N e/ou ciclase de adenilato para inibir canais de cálcio de tipo Q. Receptores de CB1 estão presentes no SNC, predominantemente expressos nas regiões cerebrais associadas a memória e movimento tais como o hipocampo (armazenagem de memória), cerebelo (coordenação de função motora, postura e equilíbrio), gânglios basais (controle de movimento), hipotálamo (regulação térmica, liberação neuroendócrino, apetite), medula espinhal (nonicepção), córtex cerebral (vômitos) e regiões periféricas tais como órgãos linfóides (imunidade congênita e mediada por célula), células de músculo liso vasculares (pressão sanguínea), trato gastrointestinal (antiinflamatório congênico no trato e no esôfago, duodeno, jejuno, íleo e cólon, controle de motilidade gastrointestinal e esofágico), células de músculo liso de pulmão (broncodilatação), corpo ciliar do olho (pressão intraocular).

Receptores de CB2 parecem ser principalmente expressos periféricamente em tecido linfóide (imunidade congênita e mediada por célula), terminais de nervo periférico (sistema nervoso periférico), células imunes de baço (modulação de sistema imune) e retina (pressão intraocular), mRNA de CB2 é encontrado no SNC em células granulares cerebelares (coordenação de função motora). Evidência farmacológica e psicológica também sugerem que pode haver outros subtipos de receptor canabinóide que têm ainda de ser clonados e caracterizados.

Onde a ativação ou a inibição de um receptor de CB parece mediar várias síndromes, distúrbios ou doenças, áreas potenciais de aplicação

clínica incluem, mas não são limitadas a, controle de apetite, regulação de metabolismo, diabetes, redução de pressão intraocular associada a glaucoma, tratamento de distúrbios de humor e social, tratamento de distúrbios relacionados com ataque, tratamento de distúrbios de abuso de substância, aumento de aprendizagem, cognição e memória, controle de espasmo muscular e contração de órgão, tratamento de distúrbios de intestino, tratamento de distúrbios respiratórios, tratamento de atividade locomotor ou distúrbios de movimento, tratamento de distúrbios imunes e de inflamação, regulação de crescimento celular, uso no controle de dor, uso como um agente neuroprotetor e similares ou qualquer sua combinação.

Assim moduladores de receptor canabinóide, incluindo os compostos da fórmula (I) ou (Ia) da presente invenção, são úteis para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma doença, distúrbio ou síndrome mediada por receptor canabinóide incluindo, mas não limitada a, controle de apetite, regulação de metabolismo, diabetes, pressão intraocular associada a glaucoma, dor, distúrbios social e de humor, distúrbios relacionados com ataque, distúrbios de abuso de substância, aprendizagem, distúrbios de cognição, distúrbios de memória, distúrbios de intestino, distúrbios respiratórios, distúrbios de atividade locomotora, distúrbios de movimento, distúrbios imune ou distúrbios de inflamação, controle de contração de órgão e espasmo muscular, aumento de aprendizagem, aumento de cognição, aumento de memória, regulação de crescimento celular, provisão de neuroproteção e similares ou qualquer sua combinação.

A presente invenção refere-se a um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou sua forma.

A presente invenção ulteriormente refere-se a um método de tratamento, melhoramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade

eficaz de um composto da fórmula (Ia) ou sua forma.

A presente invenção ulteriormente refere-se a um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo

5 compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de um produto de combinação compreendendo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou da fórmula (Ia) e um agente terapêutico.

Os agentes terapêuticos contemplados para o uso em um produto de combinação da presente invenção incluem um agente contraceptivo ou

10 anticonvulsivante. Os agentes anticonvulsivantes incluem, mas não são limitados a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valproíco, lamotrigina, gabapentin, fenitoína e similares e misturas ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os agentes contraceptivos incluem, mas não são limitados a, tais como contraceptivos de apenas progestina e contracep-

15 tivos que incluem tanto um componente de progestina quanto um componente de estrogênio. A invenção ulteriormente inclui uma composição farmacêutica em que o contraceptivo é um contraceptivo oral, e em que o contraceptivo opcionalmente inclui um componente de ácido fólico.

A invenção também inclui um método de contracepção em um

20 indivíduo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma composição, em que a composição compreende um contraceptivo e um composto de antagonista ou agonista inverso de receptor de CB1 das fórmulas (I) ou (Ia), em que a composição ou reduz o impulso de fumar no indivíduo ou auxilia o indivíduo na perda de peso, ou ambos.

25 A presente invenção inclui moduladores de receptor canabinóide úteis para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor de CB. A utilidade de um composto da presente invenção ou sua combinação como um modulador de CB pode ser determinada de acordo com os métodos descritos aqui. O escopo de tal

30 uso inclui tratamento, melhoramento ou prevenção de uma pluralidade de síndromes, distúrbios ou doenças mediadas de receptor de CB.

A presente invenção refere-se a um método de tratamento, me-

lhoramento ou prevenção de uma pluralidade de síndromes, distúrbios ou doenças mediadas de receptor de CB em um indivíduo que necessita do mesmo em que a síndrome, distúrbio ou doença está relacionada com apetite, metabolismo, diabetes, pressão intraocular associada a glaucoma, distúrbios sociais e de humor, ataques, abuso de substância, aprendizagem, cognição ou memória, contração de órgão ou espasmo muscular, distúrbios de intestino, distúrbios respiratórios, atividade locomotora ou distúrbios de movimento, distúrbios imune e de inflamação, crescimento celular não regulado, controle de dor, neuroproteção e similares.

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

20 Um composto das fórmulas (I) ou (Ia) para o uso como um modulador de receptor de CB da invenção inclui um composto tendo uma IC_{50} de agonista de CB1 para atividade de ligação de agonista de CB1 de entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

30 Um composto das fórmulas (I) ou (Ia) para o uso como um modulador de receptor de CB da invenção inclui um composto tendo uma IC_{50} de antagonista de receptor para a atividade de ligação de antagonista de

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

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia) para o uso como um modulador de receptor de CB da invenção inclui um composto tendo um IC_{50} de agonista inverso de CB1 para atividade de ligação de agonista inverso de CB1 de entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia) para o uso como um modulador de receptor de CB da invenção inclui um composto tendo uma IC_{50} de agonista de CB2 para atividade de ligação de agonista de CB2 de entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia) para o uso como um modulador de receptor de CB da invenção inclui um composto tendo uma IC_{50} de antagonista de CB2 para atividade de ligação de antagonista de CB2 de entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 μ M; entre cerca de 10 μ M a

cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a
5 cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

Um composto das fórmulas (I) ou (Ia) para o uso como um modulador de receptor de CB da invenção inclui um composto tendo uma IC_{50} de agonista inverso de CB2 para a atividade de ligação de agonista inverso de CB2 de entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a
10 cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10
15 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

O termo "receptor canabinóide" refere-se a qualquer um dos subtipos conhecidos ou até agora desconhecidos da classe de receptores canabinóides que podem estar ligados por um composto modulador canabinóide da presente invenção; em particular, umreceptor canabinóide selecionado do grupo que consiste em um receptor de CB1 e um receptor de CB2.
20 O termo "modulador" ulteriormente refere-se ao uso de um composto da invenção como um agonista, antagonista ou agonista inverso de receptor de CB.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor de CB em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a
25 etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção ou sua combinação, em que o receptor canabinóide é um receptor de CB1 ou CB2; e, o composto é um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor.
30

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de a síndrome, distúrbio ou doença mediada por re-

ceptor de CB em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção em um produto de combinação com um agente terapêutico tal como um agente anticonvulsivante ou agente contraceptivo ou sua combinação, em que o receptor canabinóide é um receptor de CB1 ou de CB2; e, o composto é um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor.

Deve ser entendido que agentes contraceptivos adequados para o uso em um produto de combinação não são limitados a contraceptivos orais, mas também incluem outros contraceptivos comumente disponíveis tais como aqueles que são administrados transdermicamente, por injeção ou via implante.

Exceto como ulteriormente especificado, "produto de combinação" significa uma composição farmacêutica compreendendo um composto das fórmulas (I) ou (Ia) na combinação com um ou mais agentes terapêuticos. As dosagens do composto da fórmula (I) ou (Ia) e os um ou mais agentes terapêuticos são ajustados quando combinados para alcançar uma quantidade eficaz.

O termo "indivíduo" como usado aqui, refere-se a um paciente, que pode ser um animal ou um mamífero ou um ser humano, que foi o objetivo de tratamento ou experiência e está em riscos de (ou suscetível a) desenvolver uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor de CB.

O termo "administração" deve ser interpretados de acordo com os métodos da presente invenção. Tais métodos incluem terapêutica ou profilaticamente administração de uma quantidade eficaz de uma composição ou medicamento da presente invenção a tempos diferentes durante o curso de uma terapia ou concorrentemente como um produto em uma forma de combinação.

Administração profilática pode ocorrer antes da manifestação de sintomas característicos de síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor de CB tal que a síndrome, distúrbio ou doença é tratada, melhorada, prevenida ou de outra maneira retardada em sua progressão. Os métodos

da presente invenção devem ulteriormente ser entendidos como incluindo todos os regimes de tratamento terapêuticos ou profiláticos usados por aqueles versados na técnica.

O termo "quantidade eficaz" refere-se àquela quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que elicit a resposta biológica ou médica em um sistema de tecido, animal ou ser humano, isto é, sendo procurado por um pesquisador, veterinário, doutor médico, ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas do síndrome, distúrbio ou doença a ser tratada.

A quantidade eficaz de um presente composto da invenção é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

Em que a presente invenção refere-se a a administração de uma combinação de um composto da fórmula (I) e um agente anticonvulsivante ou contraceptivo, o termo "quantidade eficaz" significa que a quantidade da combinação de agentes tomados juntos de modo que o efeito combinado elicit a resposta médica ou biológica desejada.

Como aqueles versados na técnica apreciarão, a quantidade eficaz dos componentes compreendendo o produto de combinação pode ser independentemente otimizado e combinado para alcançar um resultado sinérgico pelo que a patologia é reduzida mais do que seria se os componentes do produto de combinação fossem usados sozinhos.

Por exemplo, a quantidade eficaz de um produto de combinação compreendendo a administração de um composto da fórmula (I) e topiramato seria a quantidade doo composto da fórmula (I) e a quantidade de topiramato que quando tomado juntos ou seqüencialmente têm um efeito combinado que é eficaz. Além disso, será reconhecido por aquele versado na técnica que no caso de produto de combinação com um quantidade eficaz, como no exemplo acima, a quantidade de qualquer um dos ou ambos o composto da fórmula (I) ou o anticonvulsante (por exemplo, topiramato) individualmente pode ou não pode ser eficaz.

Em que a presente invenção refere-se à administração de um produto de combinação, o presente composto e o agente anticonvulsivante ou de contraceptivo podem ser co-administrados por qualquer meio adequa-

do, simultânea ou seqüencialmente ou em uma composição farmacêutica única. Onde o(s) presente(s) composto(s) e os componentes de agente anti-convulsivante ou contraceptivos são administrados separadamente, o número de dosagens de cada um do(s) composto(s) dado por dia, não podem necessariamente ser os mesmos, por exemplo, onde um composto pode ter uma duração maior de atividade, e portanto, será administrado menos frequentemente.

O(s) composto(s) da fórmula (I) e o(s) agente(s) contraceptivo(s) ou anticonvulsivante(s) podem ser administrados via rotas iguais ou diferentes de administração. O(s) composto(s) da fórmula (I) e o(s) agente(s) anti-convulsivante(s) ou contraceptivo(s) podem ser administrados via as rotas iguais ou diferentes de administração.

Exemplos adequados de métodos de administração são oralmente, intravenosamente (iv), intramuscular (im), e subcutâneo (sc). Compostos podem também ser administrados diretamente ao sistema nervoso incluindo, mas não limitados às rotas intracerebrais, intraventriculares, intracerebroventriculares, intratecais, intracisternais, intraespinhais, ou periespinhais e similares ou qualquer sua combinação, ou por fornecimento via agulhas e/ou cateteres intracranianos ou intravertebrais com ou sem dispositivos de bomba e similares ou qualquer sua combinação.

O(s) composto(s) da fórmula (I) e o(s) agente(s) contraceptivo(s) ou anticonvulsivante(s) podem ser administrados de acordo com regimens simultâneos ou alternativos, nos tempos iguais ou diferentes durante o curso da terapia, concorrentemente em formas únicas ou divididas.

Ótimas dosagens a serem administradas podem ser prontamente determinadas por aqueles versados na técnica, e variarão com o composto particular usado, o modo de administração, a concentração da preparação e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados ao paciente particular a ser tratado, incluindo sexo, idade, peso, dieta do paciente, tempo de administração e doenças concomitantes resultarão na necessidade de ajustar dosagens.

O termo "síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor de

CB" refere-se a síndromes, distúrbios ou doenças associadas a uma resposta biológica mediada por um receptor de CB que há desconforto ou expectativa de vida diminuída para o organismo.

As síndromes, distúrbios ou doenças mediadas por receptor de CB podem ocorrer tanto em animais quanto seres humano e incluem síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com apetite, metabolismo, diabetes, obesidade, pressão intraocular associada a glaucoma, social, humor, ataque, abuso de substância, aprendizagem, cognição, memória, contração de órgão, espasmo de músculo, intestino, respiratório, atividade locomotora, movimento imune, inflamação, crescimento celular, dor ou neurodegenerativo.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com apetite incluem obesidade, condição de ultrapeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetite desregulado e similares.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com obesidade incluem obesidade como um resultado da síndrome, distúrbio ou doença genética, dieta, volume de ingestão de alimento, metabólica, distúrbio ou doença hipotalâmica, idade, atividade reduzida, distribuição de adipose anormal, distribuição de comportamento de adipose anormal e similares.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com metabolismo incluem síndrome metabólica, dislipidemia, pressão de sangue elevada, diabetes, resistência ou sensibilidade a insulina, hiperinsulinemia, aterosclerose, hepatomegalia, esteatose, níveis de aminotransferase de alanina anormal, inflamação, aterosclerose e similares.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com diabetes incluem desregulação de glicose, resistência a insulina, intolerância a glicose, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensão, obesidade e similares.

Diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina) é um distúrbio metabólico (isto é, síndrome, distúrbio ou doença relacionada com metabolismo) em que desregulação de glicose e resistência a insulina resulta em complicações médicas de longo prazo crônicas para tanto adolescentes quanto adultos que afetam os olhos, rins, nervos e vasos

sangüíneos e podem levar a cegueira, doença renal de estágio final, infarto do miocárdio ou amputação de membro e similares. Desregulação de glicose inclui a incapacidade de produzir insulina suficiente (secreção de insulina anormal) e a incapacidade de eficazmente usar insulina (resistência a ação de insulina nos tecidos e órgãos-alvo). Indivíduos que sofrem de diabetes mellitus de tipo II têm uma deficiência de insulina relativa. Isto é, em tais indivíduos, níveis de insulina no plasma são normais até alta em termos absolutos, embora eles sejam mais baixos do que previstos para o nível de glicose no plasma que está presente.

- 5
- 10 Diabetes mellitus de tipo II é caracterizada pelos seguintes sinais ou sintomas clínicos: concentração de glicose no plasma persistentemente elevada ou hiperglicemia; poliúria; polidipsia e/ou polifagia; complicações microvasculares crônicas tais como retinopatia, nefropatia e neuropatia; e complicações macrovasculares tais como hiperlipidemia e hipertensão. Essas complicações micro- e macrovasculares podem levar a cegueira, doença renal de estágio final, amputação de membro e infarto de miocárdio.
- 15

- Síndrome de resistência a insulina (IRS) (também chamada de Síndrome X, Síndrome Metabólico ou Síndrome X Metabólica) é uma distúrbio que apresenta fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes de tipo II e doença cardiovascular incluindo intolerância a glicose, hiperinsulinemia, resistência a insulina, dislipidemia (por exemplo, altos triglicerídeos, colesterol de baixo HDL e similares), hipertensão e obesidade.
- 20

- Síndromes, desordens ou doenças relacionadas com estado afetivo, emocional ou social incluem depressão, ansiedade, psicose, desordens afetivas sociais ou desordens cognitivas e similares.
- 25

- Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com abuso de substância incluem abuso de droga, retirada de droga, abuso de álcool, retirada de álcool, retirada de nicotina, abuso de cocaína, retirada de cocaína, abuso de heroína, retirada de heroína e similares.
- 30

- Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com aprendizagem, cognição ou memória incluem perda de memória ou diminuição como um resultado de idade, doença, efeitos colaterais de medicações (eventos

adversos) e similares.

Síndromes, distúrbios ou doenças de espasmo muscular incluem esclerose múltipla, paralisia cerebral e similares.

5 Síndromes, distúrbios ou doenças de movimento e de atividade locomotora incluem acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia e similares.

10 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com intestino incluem distúrbios associadas a desmotilidade de intestino (ou acompanhado por dor, diarreia ou constipação ou sem), síndrome do intestino irritável (e outras formas de desmotilidade de intestino e similares), doenças de intestino inflamatório (tais como colite ulcerativa, doença de Crohn e similares) e doença celíaca.

15 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com respiratória incluem distúrbio obstrutivo pulmonar crônica, enfisema, asma, bronquite e similares.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com imune ou inflamação incluem alergia, artrite reumatóide, dermatite, doença auto-imune, imunodeficiência, dor neuropática crônica e similares.

20 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com crescimento celular incluem proliferação de célula de mamífero desregulada, proliferação de célula de câncer de mama, proliferação de célula de câncer de próstata e similares.

25 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com dor incluem dor mediada por trajetória central e periférica, dor óssea e de junta, dor de cabeça associada a dor de cabeça enxaqueca, dor de câncer, cólicas menstruais, dor de parte e similares.

30 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com neurodegenerativa incluem doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia, isquemia ou lesão bioquímica secundária colateral a lesão de cérebro ou de cabeça traumática, inflamação de cérebro, lesão ocular ou acidente vascular cerebral e similares.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melho-

ramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de agonista canabinóide da presente invenção ou
5 sua composição.

A presente invenção inclui um método de tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de receptor canabinóide em um indivíduos que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quanti-
10 dade eficaz de um composto de agonista canabinóide da presente invenção em um produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

A presente invenção inclui um método de tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por
15 agonista inverso de receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de agonista inverso canabinóide da presente invenção ou sua composição.

A presente invenção inclui um método de tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por
20 agonista inverso de receptor canabinóide em um indivíduos que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de agonista inverso canabinóide da presente invenção em um produto de combinação com um anticonvulsivante ou
25 sua composição.

A presente invenção inclui um método de tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor canabinóide em um indivíduos que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma
30 quantidade eficaz de um composto de agonista inverso canabinóide da presente invenção em um produto de combinação com um ou mais contraceptivos ou suas composições.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de antagonista canabinóide da presente invenção ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de antagonista canabinóide da presente invenção e um produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto de antagonista canabinóide da presente invenção e um produto de combinação com um ou mais contraceptivos ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de agonista de CB1 da presente invenção ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de agonista de CB1 da presente invenção e um produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melho-

ramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB1 da presente
5 invenção ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma
10 quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB1 da presente invenção e um produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma
15 quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB1 da presente invenção e um produto de combinação com um ou mais contraceptivos ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com metabolismo, relacionada com obesidade ou relacionada a apetite mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma
20 quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB1 da presente invenção ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com metabolismo, relacionada com obesidade ou relacionada a apetite mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma
25 quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB1 da presente invenção ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com metabolismo, relacionada com obesidade ou relacionada a apetite mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma
30 quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB1 da presente invenção ou sua composição.

invenção e um produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

5 A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhora-
mento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada
com metabolismo, relacionada com obesidade ou relacionada a apetite medi-
ada por agonista inverso de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita
do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma
quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB1 da presente
invenção e um produto de combinação com um ou mais contraceptivos ou
10 sua composição.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com apetite in-
cluem obesidade, condição de ultrapeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetite
desregulado e similares.

15 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com obesidade
incluem obesidade como um resultado de síndrome, distúrbio ou doença
genética, dieta, volume de ingestão de alimento, metabólica, idade, atividade
reduzida, distribuição de massa de adipose anormal, distribuição de compa-
rtimento de adipose anormal e similares.

20 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com metabolis-
mo incluem síndrome metabólica, dislipidemia, pressão de sangue elevada,
diabetes, resistência e sensibilidade a insulina, hiperinsulinemia, hipercoles-
terolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemias, aterosclerose, hepatomega-
lia, esteatose, níveis de abnormal aminotransferase de alanina, inflamação,
aterosclerose e similares.

25 A presente invenção inclui um método para o tratamento, melho-
ramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por anta-
gonista de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo com-
preendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz
de um composto de antagonista de CB1 da presente invenção ou sua com-
30 posição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melho-
ramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por anta-

gonista de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de antagonista de CB1 da presente invenção e um produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

- 5 A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de antagonista de CB1 da presente invenção e um produto
- 10 de combinação com um ou mais contraceptivos ou sua composição.

- A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor de CB2 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz
- 15 de um composto de antagonista de CB2 da presente invenção ou sua composição.

- A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor de CB2 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz
- 20 de um composto de antagonista de CB2 da presente invenção e um produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

- A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de um síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB2 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB2 da presente invenção ou sua composição.
- 25

- A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de um síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB2 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma
- 30

quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB2 da presente invenção e um produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

5 A presente invenção inclui um método para o tratamento, melhora-
mento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por
antagonista de receptor de CB2 em um indivíduo que necessita do mesmo
compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade
eficaz de um composto de antagonista de CB2 da presente invenção ou sua
composição.

10 A presente invenção inclui um método para o tratamento, melho-
ramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por
antagonista de receptor de CB2 em um indivíduo que necessita do mesmo
compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade
eficaz de um composto de antagonista de CB2 da presente invenção e um
15 produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

A presente invenção inclui um método para o tratamento, melho-
ramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada
com metabolismo, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com ape-
tite, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com diabete, uma sín-
20 drome, distúrbio ou doença relacionada com obesidade ou uma síndrome,
distúrbio ou doença relacionada com aprendizagem, cognição ou memória
em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de admi-
nistração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da presen-
te invenção ou sua composição.

25 A presente invenção inclui um método para o tratamento, melho-
ramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada
com metabolismo, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com ape-
tite, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com diabete, uma sín-
drome, distúrbio ou doença relacionada com obesidade ou uma síndrome,
30 distúrbio ou doença relacionada com aprendizagem, cognição ou memória
em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de admi-
nistração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da presen-

te invenção e um produto de combinação com um anticonvulsivante ou sua composição.

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

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

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

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

Anticonvulsantes úteis nos métodos e composições da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia) incluem, mas não são limitados a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentin, fenitoína e similares e misturas ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Topiramato, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- β -D-frutopiranosose, é atualmente comercializada para o tratamento de ataques em pacientes com epilepsia simples e complexa parcial e ataques em pacientes com ataques primário ou secundário generalizados nos Estados Unidos, Europa e mais outros mercados através do mundo. Topiramato é atualmente disponível para a administração oral em comprimidos redondos contendo de 25 mg, 100 mg ou 200 mg de agente ativo, e como cápsulas de pequena quantidade de 15 mg e 25 mg para a administração oral como cápsulas inteiri-

ras ou abertas ou borrifadas sobre alimento mole. A patente U.S. nº 4.513.006, incorporada aqui por referência, revela topiramato e análogos de topiramato, sua fabricação e uso para o tratamento de epilepsia. Adicionalmente, topiramato podem também ser produzido pelo processo descritos nas patentes U.S. N^{os} 5.242.942 e 5.384.327, que são incorporadas aqui por referência. O termo "análogos de topiramato", como usado aqui, refere-se aos compostos de sulfamato da fórmula (I), que são descritos na patente U.S. nº 4.513.006 (vide, por exemplo, coluna 1, linhas 36-65 da patente U.S. nº 4.513,006).

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

 Carbamazepina, 5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida, é um anticonvulsante e um analgésico específico para neuralgia trigeminal, disponível para a administração oral com comprimidos mastigáveis de 100 mg, comprimidos de 200 mg, comprimidos XR (de liberação prolongada) de 100,
20 200, e 400 mg, e como uma suspensão de 100 mg/5 mL (colher de chá); a patente U.S. nº 2.948.718, aqui incorporada por referência em sua totalidade, revela carbamazepina e seus métodos de uso.

 Para o uso nos métodos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), carbamazepina pode ser administrado na faixa de cerca de 200 a cerca de 1200 mg/dia; de preferência, cerca
25 de 400 mg/dia.

 Ácido valpróico, ácido 2-propilpentanóico ou ácido dipropilacético, é um agente antiepiléptico comercialmente disponível como cápsulas elásticas moles contendo 250 mg de ácido valpróico, e como xarope contendo o equivalente de 250 mg de ácido valpróico por 5 mL como o sal de sódio. Ácido valpróico e vários sais farmaceuticamente aceitáveis são descritos
30 na patente U.S. nº 4.699.927, que é incorporada aqui por referência em sua

totalidade.

Para o uso nos métodos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), ácido valpróico pode ser administrado na faixa de cerca de 250 a cerca de 2500 mg/dia; de preferência, cerca de 1000 mg/dia.

Lamotrigina, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, é um fármaco antiepilético comercialmente disponível para a administração oral como comprimidos contendo 25 mg, 100 mg, 150 mg, e 200 mg de lamotrigina, e como comprimidos dispersáveis mastigáveis contendo 2 mg, 5 mg, ou 25 mg de lamotrigina. Lamotrigina e seu uso são descritos na patente U.S. nº 4.486.354, incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Para o uso nos métodos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), lamotrigina pode ser administrado na faixa de cerca de 50 a cerca de 600 mg/dia em uma a duas doses; de preferência, cerca de 200 a cerca de 400 mg/dia; mais de preferencialmente, cerca de 200 mg/dia.

Gabapentin, ácido 1-(aminometil)cicloexaneacético, está comercialmente disponível para o tratamento auxiliar de epilepsia e para neuralgia pós-herpética em adultos com cápsulas contendo 100 mg, 300 mg, e 400 mg de gabapentin, comprimidos revestidos com película contendo 600 mg e 800 mg de gabapentin, e uma solução oral contendo 250 mg/5 mL de gabapentin. Gabapentin e seus métodos de uso são descritos nas patentes U.S. nos. 4.024.175 e 4.087.544, aqui incorporada por referência em sua totalidade.

Para o uso nos métodos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), gabapentin pode ser administrado na faixa de cerca de 300 a cerca de 3600 mg/dia em duas a três doses divididas; de preferência, cerca de 300 a cerca de 1800 mg/dia; mais de preferência, cerca de 900 mg/dia.

Fenitoína sódica, sal de 5,5-difenilidantoína sódica, é um anti-convulsante, que é comercialmente disponível para a administração oral como cápsulas contendo 100 mg, 200 mg ou 300 mg de fenitoína sódica.

Para o uso nos métodos da presente invenção em combinação

com um composto da fórmula (I) ou (Ia), fenitoína sódica pode ser administrado na faixa de cerca de 100 a cerca de 500 mg/dia; de preferência, cerca de 300 a cerca de 400 mg/dia; mais de preferencialmente, cerca de 300 mg/dia.

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

10 Contraceptivos adequados para o uso e um produto de combinação incluem, por exemplo, ORTHO CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN LO[®], e ORTHO EVRA[®], todos disponíveis da Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. Deve também ser entendido que contraceptivos adequados para o uso na invenção incluem aqueles contraceptivos que incluem um componente de ácido fólico.

15 Tanto fumar quanto obesidade foram identificados como fatores de risco em mulheres que tomam contraceptivos orais. Agonistas inversos e antagonistas de receptor de CB1 demonstraram ser agentes terapêuticos úteis para a redução do impulso de fumar e para auxiliar pacientes com distúrbios de comer para perder peso.

20 Conseqüentemente, a invenção ulteriormente inclui um método de redução dos fatores de risco associados ou a fumar ou obesidade ou ambos para mulheres que tomam contraceptivos por co-administração com um contraceptivo de pelo menos um de um atagonista de receptor de CB1 da fórmula (I) ou (Ia) ou um Compostos de agonista inverso de receptor de CB1
25 da fórmula (I) ou (Ia) ou uma sua mistura.

O uso de tais compostos ou uma composição farmacêutica ou seu medicamento é ou para reduzir o desejo de fumar ou auxiliar na perda de peso para pacientes que tomam contraceptivos ou ambos.

Composições farmacêuticas

30 O termo "composição" refere-se a um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, das combinações dos

ingredientes especificados nas quantidades especificadas. A invenção ulteriormente compreende misturação de um ou mais dos compostos da invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável; e, inclui aquelas composições que resultam de tal processo. Processos contemplados incluem tanto técnicas farmacêuticas tradicionais quanto modernas.

Composições farmacêuticas da invenção podem, alternativamente ou além de um composto da fórmula (I) ou (Ia), compreendem um sal farmacêuticamente aceitável de um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um pró-fármaco ou metabólito farmacêuticamente ativo de um composto ou sal em mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável.

O termo "medicamento" refere-se a um produto para o uso no tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide.

"Veículo farmacêuticamente aceitável" significa entidades moleculares e composições que são de pureza e qualidade suficientes para o uso na formulação da composição de uma invenção e que, quando apropriadamente administradas a um animal ou um ser humano, não produzem reação adversa, alérgica ou outra reação adversa.

Uma vez que tanto usos clínicos quanto veterinários são igualmente incluídos dentro do escopo da presente invenção, uma formulação farmacêuticamente aceitável incluiriam uma formulação de medicamento ou composição para ou uso veterinário ou clínico.

A presente invenção inclui um processo para a produção da composição ou medicamento compreendendo misturação de qualquer um dos presentes compostos e um veículo farmacêuticamente aceitável e incluem aquelas composições ou medicamentos que resultam de tal processo. Processos contemplados incluem tanto técnicas farmacêuticas convencionais ou não convencionais. Outros exemplos incluem uma composição ou medicamento compreendendo uma mistura de pelo menos dois dos presentes compostos em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A composição ou medicamento podem ser administrados em uma ampla variedade de formas de dosagem unitária dependendo do méto-

do de administração; em que tais métodos incluem (sem limitação) oral, sublingual, nasal (inalado ou insuflado), transdérmico, retal, vaginal, tópico (com ou sem oclusão), intravenosa (bolus ou infusão) ou para injeção (intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, intratumoral ou parenteralmente) usando-se

5 uma forma de dosagem adequado bem conhecido por aqueles de habilidade normal na área de administração farmacêutica. Conseqüentemente, o termo "dosagem unitária" ou "forma de dosagem" é alternativamente usado para referir-se a (sem limitação) um comprimido, pílula, cápsula, solução, xarope, elixir, emulsão, suspensão, supositório, pó, grânulo ou solução estéril, emul-

10 são ou suspensão (para a injeção de uma ampola ou o uso de um dispositivo tal como um auto-injetor ou para o uso como um aerossol, spray ou gota). Além do mais, a composição pode ser provida em uma forma adequada por administração semanal ou mensalmente (por exemplo, como um sal insolúvel do composto ativo (tal como o sal de decanoato) adaptado para prover

15 um depósito para a injeção intramuscular).

Na preparação de uma forma de dosagem, o principal ingrediente ativo (tal como um composto da presente invenção ou um sal farmacêuticamente aceitável, racemato, enantiômero, ou seu diastereômero) é opcionalmente misturado com um ou mais veículos farmacêuticos (tais como amido,

20 açúcar, diluente, agente de granulação, lubrificante, agente de deslizamento e similares), um ou mais excipientes farmacêuticos inertes (tais como água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, preservativos, agentes de coloração, xaropes e aglutinantes, desintegrantes similares), um ou mais ingrediente de formação de comprimido convencional (tais como amido de

25 milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio, qualquer uma de uma variedade de gomas e similares) e um diluente (tais como água e similares) para formar uma composição homogênea (pelo que o ingrediente ativo é disperso ou é suspenso uniformemente através de toda a mistura) que pode ser prontamente subdividido

30 em dosagens unitárias contendo quantidades iguais de um composto da presente invenção.

Algutinantantes incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares

naturais (tais como glicose, beta-lactose e similares), adoçantes de milho e gomas naturais e sintéticas (tais como acácia, tragacanto, oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares). Agentes de desintegração incluem, sem
5 limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma de xantano e similares.

Por causa da facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam uma forma de dosagem unitária oral vantajosa, em que veículos farmacêuticos sólidos são empregados. Se desejado, comprimidos
10 podem ser açúcar o película revestida ou revestida entérica por técnicas-padrão. Comprimidos podem também ser revestidos ou de outra maneira combinados para prover um efeito terapêutico prolongado. Por exemplo, a forma de dosagem pode compreender um componente de dosagem interna e de dosagem externa, pelo que o componente externo está na forma de um
15 envelope sobre o componente interno. Os dois componentes podem ulteriormente ser separados por uma camada, que resiste a desintegração no estômago (tal como uma camada entérica) e permite o componente interno passar intacto para dentro do duodeno ou uma camada que atrasa ou sustenta a liberação. Uma variedade de materiais de revestimento ou camada
20 não entérica e entérica podem ser usados (tais como ácidos poliméricos, gomas lacas, álcool acetílico, acetato de celulose e similares) ou suas combinações.

As formas líquidas em que um composto da presente invenção pode ser incorporado para a administração oral incluem (sem limitação), soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizado, suspensões aquo-
25 sas ou oleosas (usando-se um agente de dispersão ou suspensão natural ou sintético tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinil-pirrolidona, gelatina e similares), emulsões aromatizadas (usando-se um óleo comestível adequado tais como óleo
30 de rama de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco, óleo de amendoim e similares), elixiress e outras formas líquidas similares com uma variedade de veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Como é também conhecido na técnica, os compostos podem alternativamente ser administrados parenteralmente via injeção. Para a administração parenteral, soluções estéreis ou suspensões injetáveis podem ser parenterais em que veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão e similares são empregados. Soluções estéreis são um veículo parenteral preferido. Preparações isotônicas que em geral contêm preservativos adequados são empregados quanto administração intravenosa é desejada. Uma formulação parenteral pode consistir no ingrediente ativo dissolvido em ou misturado com um veículo líquido inerte. Veículos líquidos compreendem solventes aquosos e similares e outros ingredientes opcionais para auxiliar solubilidade ou conservação. Tais solventes aquosos incluem água estéril, solução de Ringer ou uma solução salina aquosa isotônica. Alternativamente, um óleo não volátil estéril pode ser empregado como um agente de solvente. Outros ingredientes opcionais incluem óleos vegetais (tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de gergelim e similares), solventes orgânicos (tais como solcetal, glicerol, formila e similares), preservativos, isotonizadores, solubilizadores, estabilizadores, agentes suavizadores de dor e similares. Uma formulação parenteral é preparada por dissolução ou suspensão do ingrediente ativo no veículo líquido pelo que a dosagem unitária final contém de 0,005 a 10% em peso do ingrediente ativo.

Compostos da presente invenção podem ser administrados intranasalmente usando-se um veículo intranasal adequado. Compostos da presente invenção podem ser administrados topicamente usando-se um veículo transdérmico tópico adequado ou um emplastro transdérmico. Administração via um sistema de fornecimento transdérmico exige um regime de dosagem contínuo ao invés de intermitente.

Compostos da presente invenção podem também ser administrados via uma composição de liberação lenta ou de dissolução rápida, em que a composição inclui um veículo de liberação lenta ou dissolução rápida biodegradável (tais como um veículo de polímero e similares) e um composto da invenção. Veículos de liberação lenta ou de dissolução rápida são bem conhecidos na técnica e são usados para formar complexos que capturam

ali um composto(s) ativo(s) e ou rápida ou lentamente degradam/dissolvem em um ambiente aquoso (por exemplo, aquoso, ácido, básico etc). Tais partículas são úteis uma vez que elas degradam/dissolvem em fluidos do corpo e liberam o(s) composto(s) ativo(s) ali. O tamanho de partícula de um composto da presente invenção, veículo ou qualquer excipiente usado em tal composição pode opcionalmente ser ajustado usando-se técnicas conhecidas por aqueles versados comum na técnica.

A presente invenção inclui a composição de um presente composto ou uma sua pró-fármaco presente em uma quantidade profilaticamente ou teurapeuticamente eficaz necessária para o alívio sintomático a um indivíduo que necessita da mesma. Quantidade profilaticamente ou teurapeuticamente eficaz de um presente composto ou seu pró-fármaco pode variar de cerca de 0,01 ng a cerca de 1 g e pode ser constituído em qualquer forma adequada para o método e regime de administração selecionado para o indivíduo.

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

Uma quantidade profilática ou teurapeuticamente eficaz e método e regime de administração pode ser prontamente determinada por aqueles versados na técnica, e variará dependendo dos fatores associados ao paciente particular a ser tratado (idade, peso dieta e tempo de administração), da severidade da condição a ser tratada, do composto e da dosagem unitária sendo empregados, do modo de administração e da concentração da preparação.

Dosagem(ns) unitária(s) pode(m) ser administrada(s) para alcançar a quantidade teurapêutica ou profilaticamente eficaz em um regime de desde cerca de uma vez por dia a cerca de 5 vezes por dia. A dosagem unitária preferida para a administração oral é um comprimido contendo 0,01,

0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 ou 500 mg do ingrediente ativo.

Compostos representativos para o uso nos métodos terapêuticos e composições farmacêuticas descritas aqui incluem compostos selecionados de:

- 5 [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 10 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,
(hexaidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-
- 15 5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(1S)-1-ciclohexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 20 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-
- 25 pirazol-3-carboxílico,
[(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,
piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 30 piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-

- dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 5 piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 10 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 15 [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 20 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 25 [(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 30 [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-

- etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico
 5 Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 (1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 10 [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1H-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1-pirazol-3-carboxílico,
 ((1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 15 (4-hidróxi-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 1-[[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-l-metil-piperidínio,
 20 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico, e
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico.

Métodos Sintéticos

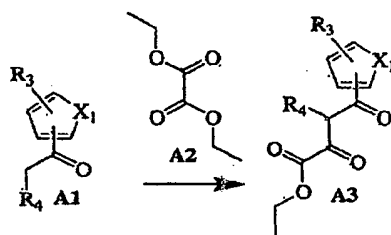
- 25 Compostos representativos da presente invenção podem ser sintetizados de acordo com os esquemas sintéticos em gerais descritos a baixos e são ilustrados mais particularmente nos exemplos sintéticos específicos que se seguem. Os esquemas gerais e exemplos específicos são oferecidos a título de ilustração; a invenção não seria interpretada como sendo
 30 limitada pelas condições e reações químicas expressas. Os métodos para a preparação dos vários materiais de partida usados nos esquemas e exemplos estão bem dentro da habilidade de pessoas versadas na técnica. Ne-

nhuma tentativa foi feita para otimizar os rendimentos obtidos em qualquer uma das reações de exemplo. Aquele versados na técnica conheceria como aumentar tais rendimentos através de variações rotineiras nos reagentes, solventes, temperaturas ou tempos de reação.

- 5 Os termos usados na descrição da invenção são comumente usados e conhecidos daqueles versados na técnica. Quando usados aqui, as seguintes abreviações e fórmulas têm os significados indicados

Cpt	composto
(Boc) ₂ O	di-terc-butildicarbonato
EtOAc	acetato de etila
Et ₂ O	éter anidro
K ₂ CO ₃	carbonato de potássio
KOtBu	terc-butóxido de potássio
LHMDS ou LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de lítio
min(s)/hr(s)	minuto(s)/hora(s)
RT/rt/r.t.	temperatura ambiente
SOCl ₂	cloreto de tionila
TEA or Et ₃ N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetraidrofurano

Esquema A

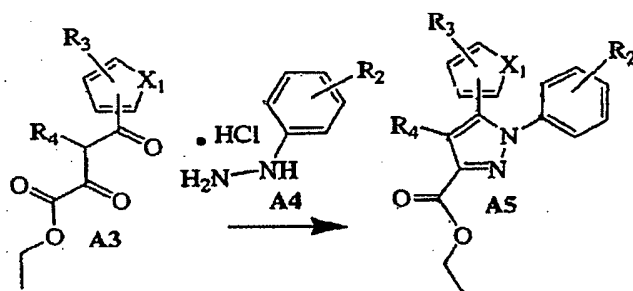


- 10 Uma solução do Composto A1 (em um solvente tais como Et₂O, THF e similares ou uma sua mistura) em uma solução de reagente (tais como LHMDS e similares em um solvente tais como Et₂O ou THF e similares ou uma sua mistura) é reagida com uma solução do Composto A2 (em um solvente tais como Et₂O e similares) para fornecer um Composto A3.

O Composto A2 de éster de dietila de ácido oxálico é usado a

título de ilustração nesse esquema; o escopo dos compostos representativos da presente invenção não seriam interpretados como sendo limitados ao uso de éster de dietila de ácido oxálico ou pelas porções de éster de dietila não substituídos do Composto A2.

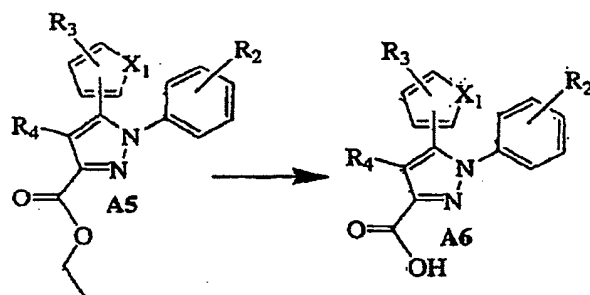
- 5 A presente invenção inclui compostos preparados usando-se outros ésteres tais como éster de metila de ácido dimetóxi-acético e similares ou ésteres que estão ulteriormente substituídos no lugar do Composto A2 usando-se técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica.



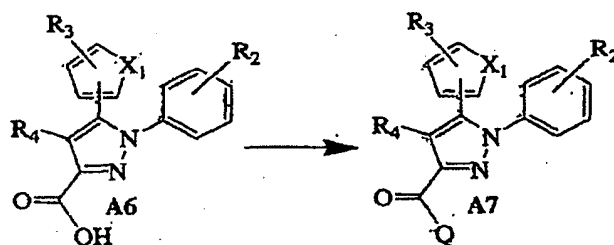
- Uma solução do Composto A3 (em um solvente tais como um ou mais de MeOH, EtOH, CH₂Cl₂ e similares) é reagida com um Composto A4 de mono ou dicloridrato de hidrazida de fenila substituído para prover um Composto A5.

- O Composto A4 dicloridrato ou cloridrato de hidrazina pode ser convertido na base livre por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Nos exemplos da presente invenção, a base livre é preparada ou in situ (como mostrado para finalidades ilustrativas nesse Esquema) ou separadamente (então é adicionada à mistura de reação) por reação com K₂CO₃.

- Como ilustrado nesse Esquema, Composto A4 pode também estar ulteriormente substituído com uma variedade de substituintes de R₂ (como definido aqui). Em muitos casos, o Composto A4 de hidrazina substituído está comercialmente disponível. Quando não comercialmente disponível, um Composto A4 particularmente substituído por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

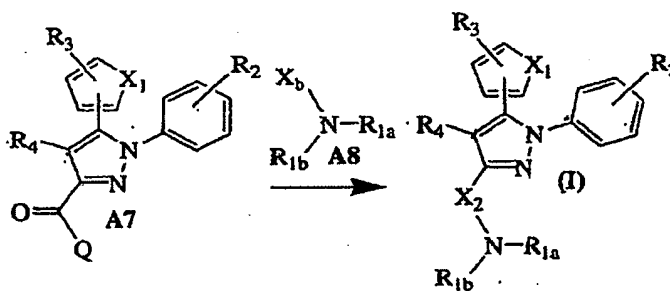


Composto A5 é reagido em uma solução de reagente (tais como LiOH ou NaOH em um solvente tais como uma mistura de THF, etanol e água e similares) para prover um Composto A6,



- Composto A6 é reagido em uma solução de reagente (tais como SOCl₂ e similares em um solvente tais como CH₂Cl₂ e similares) na temperatura de refluxo para prover um Composto A7. Como um resultado dessa reação ilustrativa, Q representa um grupo de saída de átomo de halogênio.

O produto de uma outra reação ilustrativa inclui um Composto A7 em que Q é um átomo de hidrogênio. Tal produto é obtido por redução do Composto A1 com éster de metila de ácido dimetóxi-acético no lugar do Composto A2 de éster de dietila de ácido oxálico usando-se técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica.



- Uma solução do Composto A7 (em um solvente adequado) é reagida com uma solução de um Composto A8 (em um solvente adequado) para prover um composto da fórmula (I).

Quando Q é um átomo de halogênio, a porção e X_b do Composto A8 é hidrogênio. Como um resultado, X_2 na fórmula (I) é carbonila.

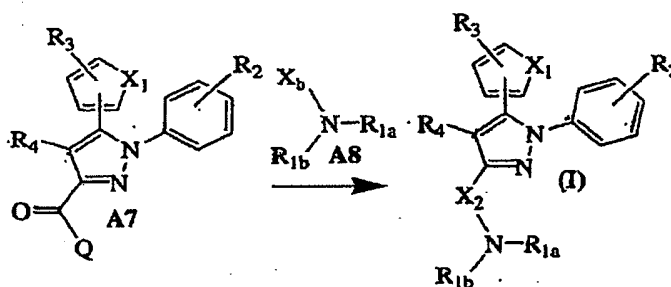
Quando Q é um átomo de halogênio, a porção de X_b do Composto A8 é uma porção de alquil-sulfonila ou uma porção de alquil-carbonila.

- 5 Como um resultado, X_2 na fórmula (I) é alquenil-sulfonila ou alquenil-carbonila.

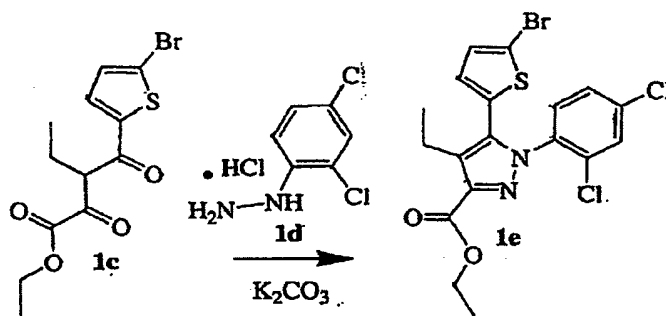
Os exemplos sintéticos que seguem aqui descrevem mais totalmente a preparação de compostos particulares incluídos dentro do escopo da presente invenção.

10 Exemplo 1

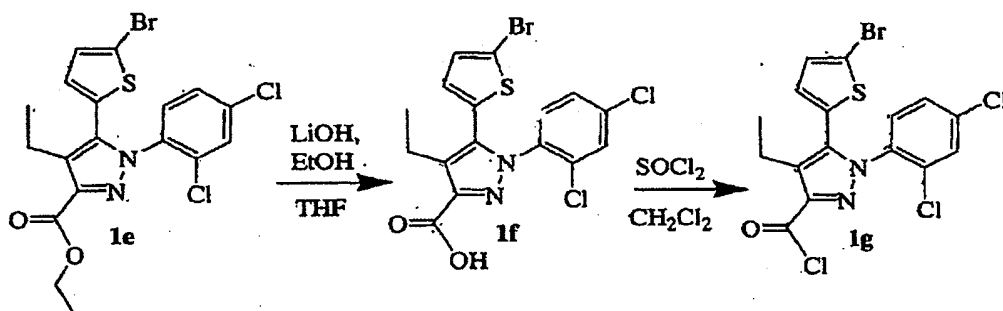
piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (Cpd 35)



- Uma solução do Composto 1a de 1-(5-bromo-tiofen-2-il)-butan-1-ona (2,8 g, 12 mmoles) em THF (20 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de bis(trimetilsilil)amida de lítio (14,4 mL de solução a 1,0 M em THF) em THF (10 mL) a -78°C . A mistura foi agitada a -78°C por 2 hrs.
- 15 Composto 1b de oxalato de dietila (1,63 mL, 12 mmoles) em THF (10 mL) foi adicionada lentamente à mistura a -78°C . A mistura foi agitada a -78°C por 1 hr, foi deixada gradualmente se aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação
- 20 foi diluída com acetato de etila (100 mL) e foi lavada com HCl a 1 N (1×100 mL) e água (1×100 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, foi então filtrada e foi concentrada para dar o Composto 1c de éster de etila de ácido 3-(5-bromo-tiofeno-2-carbonil)-2-oxo-pentanóico (3,2 g, 80,2%) como um óleo laranja, que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.
- 25



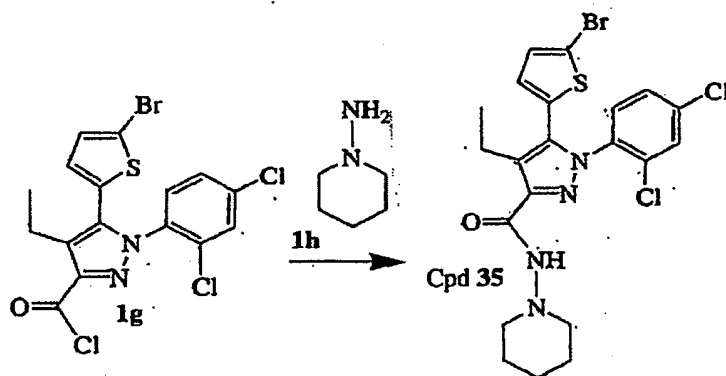
Composto 1d de cloridrato de (2,4-dicloro-fenil)-hidrazida anidro (1,06 g, 5 mmoles) e K_2CO_3 (0,69 g, 5 mmoles) foram adicionados a uma solução do Composto 1c (1,67 g, 5 mmoles) em etanol (30 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro, então foi filtrada e
 5 foi lavada com etanol (20 mL). O filtrado foi concentrado, foi dissolvido em acetato de etila (100 mL) e foi lavado com HCl a 1 N (1×100 mL) e água (1×100 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, então foi concentrada e foi purificada na coluna de sílica-gel com 10% de EtO-Ac/Hexano para dar Composto 1e de éster de etila de ácido 5-(5-bromo-
 10 tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,40 g, 16,9%), que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.



Hidróxido de lítio aquoso (50 mg em 3 mL de água, 2,1 mmoles) foi adicionado a uma solução do Composto 1e (0,2 g, 0,42 mmol) em THF (9 mL). Etanol (1 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada a temperatura am-
 15 biente por 24 hrs. A mistura de reação foi concentrada, foi diluída com acetato de etila (100 mL) e foi lavada com HCl a 1 N (1×100 mL) e água (1×100 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, foi então filtrada e foi concentrada para dar Composto 1f de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-
 20 dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,18 g, 96%).

Uma solução do Composto 1f (0,18 g, 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 (2

mL) foi tratada com cloreto de tionila (2 mL). A mistura foi aquecida até o refluxo por 3 hrs e o solvente foi removido em vácuo para se obter Composto 1g de cloreto de 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbonila (0,18 g, 97,3%).



- 5 Uma solução do Composto 1g (0,1 g, 0,215 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente foi adicionada a uma solução de Composto 1h de piperidin-1-ilamina (43 mg, 0,43 mmol) e trietilamina (0,09 mL, 0,65 mmol) em CH_2Cl_2 (8 mL). A suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente por 2 hrs, então foi concentrada e foi purificada em coluna de sílica-gel com 30% de EtOAc/Hexano para dar Composto 35 (85 mg, 75%). MS 527 (MH^+).
- 10

A seguir o procedimento do Exemplo 1, substituição dos materiais de partida, reagentes e solventes apropriados, os seguintes compostos foram preparados:

com- posto	nome	MS (MH^+)
1	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	491
2	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	469
3	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	490

com- posto	nome	MS (MH ⁺)
4	(4-hidróxi-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	485
5	[(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	462
6	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	456
7	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	456
8	[(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	462
9	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	457
10	piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	435
11	(hexaidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	461
12	[(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	496
13	[(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	496
14	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	490
15	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	483

com- posto	nome	MS (MH ⁺)
16	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	467
17	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	468
18	[(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	473
19	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	467
20	piperidin-1-ilamida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico	446
21	1-(2,4-dicloro-fenil)-3-(piperidina-1-carbonil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-4-carbonitrila	431
22	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	513
23	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	480
24	[(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	507
25	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	501
26	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	501
27	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico	502

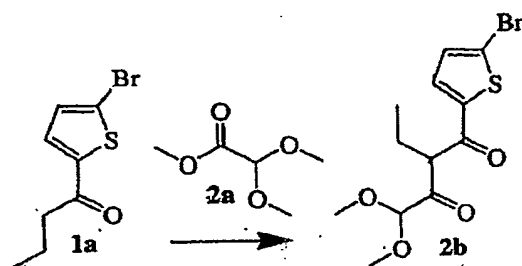
com- posto	nome	MS (MH ⁺)
28	piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	453
29	piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	561
30	(2-oxo-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	483
31	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	474
32	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	474
33	[(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	474
34	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	475
36	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	582
37	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	583
38	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	582

com- posto	nome	MS (MH ⁺)
39	[(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	588
40	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	548
41	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	549
42	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	548
43	[(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	554
44	piperidin-1-ilamida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	513
45	[5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona	498
46	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	534
47	[(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	535
48	[(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	540

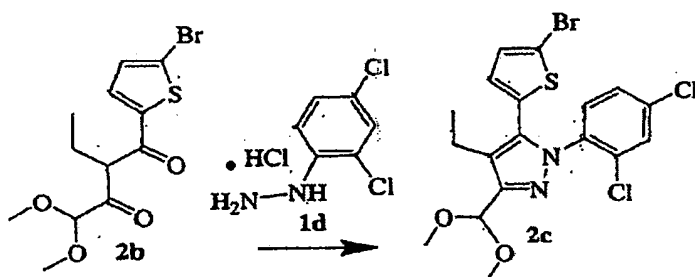
com- posto	nome	MS (MH ⁺)
49	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	534
50	[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]-(4-hidróxi-piperidin-1-il)-metanona	528
51	(4-hidróxi-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico	543
52	1-{[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-1-metil-piperidínio	542
53	1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico acid piperidin-1-ilamida	433
54	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	454
55	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	454
56	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	455
57	[(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico	460

Exemplo 2

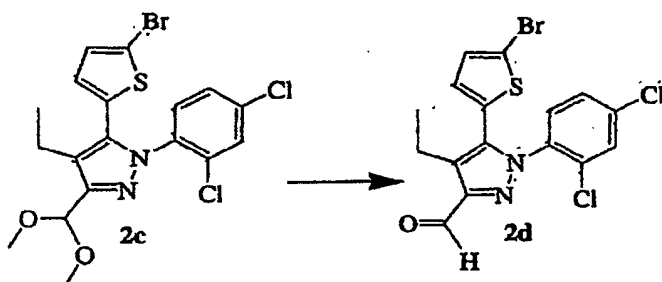
[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 2-[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-il]-etanossulfônico (Composto 58)



Uma solução do Composto 1a de 1-(5-bromo-tiofen-2-il)-butan-1-ona (em um solvente adequado) é adicionada a uma solução de reagente (tais como LHMDS em um solvente adequado). A mistura é agitada por um período de tempo e uma solução de Composto 2a de éster de metila de ácido dimetóxi-acético (em um solvente adequado) é adicionada. A mistura de reação é agitada por um período de tempo, então a reação é interrompida bruscamente. A camada orgânica é diluída e é levada, é separada e é seca, é então filtrada e é concentrada. O resíduo é purificado para fornecer Composto 2b de 1-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-etil-4,4-dimetóxi-butano-1,3-diona.

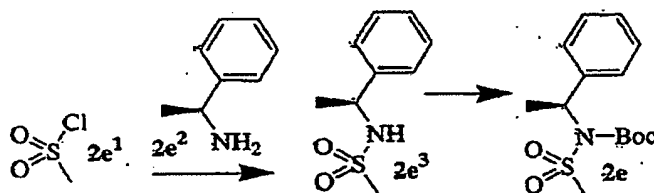


Composto 1d de cloridrato de (2,4-dicloro-fenil)-hidrazida e K_2CO_3 são adicionados a uma solução do Composto 2b. A mistura é agitada por um período de tempo, então a reação é interrompida bruscamente. A camada orgânica é diluída e é levada, é separada e é seca, é então filtrada e é concentrada. O resíduo é purificado para fornecer Composto 2c de 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-3-dimetoximetil-4-etil-1H-pirazol.



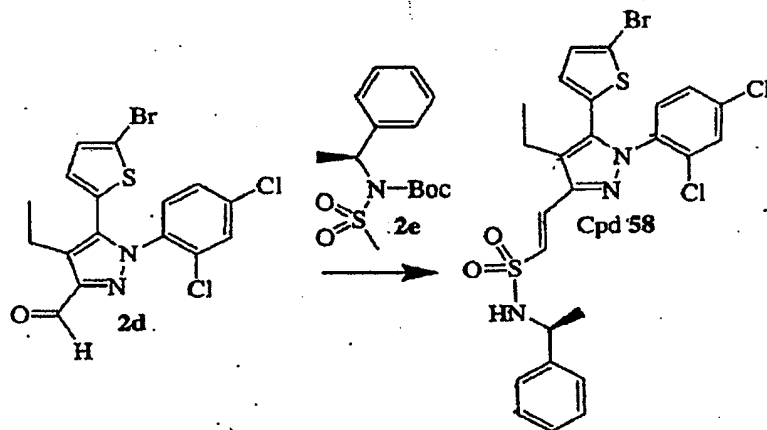
A solução do Composto 2c é acidificado. A mistura de reação é

agitada por um período de tempo, então a reação é interrompida bruscamente. A camada orgânica é lavada, é separada e é seca, é então filtrada e é concentrada para fornecer Composto 2d de 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbaldeído.



- 5 Uma solução do Composto 2e¹ cloreto de metanossulfonila (em um solvente adequado) é adicionada a uma solução do Composto 2e² de (1S)-1-fenil-etilamina (em um solvente adequado). A mistura é agitada por um período de tempo, então a reação é interrompida bruscamente. A camada orgânica é diluída e é levada, é separada e é seca, é então filtrada e é concentrada para fornecer Composto 2e³ de N-[(1S)-1-fenil-etil]-metanossulfonamida'
- 10

- (Boc)₂O e DMAP são adicionados a uma solução do Composto 2e³ (em um solvente adequado). A mistura de reação é agitada por um período de tempo, então a reação é interrompida bruscamente. A camada orgânica é diluída e é levada, é separada e é seca, é então filtrada e é concentrada. O resíduo é purificado para fornecer Composto 2e de N-(terc-butoxicarbonil)-N-[(1S)-1-fenil-etil]-metanossulfonamida.
- 15



- Adaptação de um procedimento publicado (Tozer MJ, Woolford AJA and Linney IA, Synlett, 1998, 2, 186-188), uma solução do K⁺OT⁻Bu (em um solvente adequado) é adicionada gota a gota a uma solução do Compos-
- 20

to 2e (em um solvente adequado). Depois de um período de tempo, uma solução do Composto 2d (em um solvente adequado) é adicionada. A mistura é reagida por um período de tempo, então a reação é interrompida bruscamente. A camada orgânica é diluída e é levada, é separada e é seca, é então filtrada e é concentrada. O resíduo é purificado para dar Composto 58. MS m/z 609 (MH⁺ teórico).

Compostos adicionais podem ser produzidos de acordo com os métodos sintéticos da presente invenção por aquele versado na técnica, diferindo apenas nos materiais de partida, reagentes ou condições possíveis usados nos presentes métodos.

Exemplos Biológicos

Os seguintes exemplos ilustram que os compostos da presente invenção e moduladores de receptor de CB úteis para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor de canabinóide em um indivíduo que necessita os mesmos.

Exemplo 1

Ensaio de ligação para agonistas inversos ou agonistas de CB1 ou de CB2 os receptores de CB1 ou de CB2 de ser humano foram estavelmente expressos em células de SK-N-MC transfectadas com pcDNA3 CB-1 (de ser humano) ou pcDNA3 CB-2 (de ser humano). As células foram desenvolvidas em T-180 frascos de cultura de célula sob condições de cultura de célula-padrão a 37 °C em uma atmosfera de 5% de CO₂. As células foram coletadas por trisinização e foram homogeneizadas em um tampão de homogeneização (Tris a 10 mM, MgCl₂ a 0,2 mM, KCl a 5 mM, com inibidores de protease aprotinina, leupeptina, pepstatina A e bacitracina) e foram centrifugadas (2000 g). O sobrenadante foi então centrifugado em sacarose a 2 M (31,300 g) para produzir uma pélete de membrana semipurificada. O pélete foi ressuspensão na homogeneização e foi armazenado a -80 °C.

No dia do ensaio, o pélete foi descongelado sobre gelo e foi diluído em tampão de ensaio (Tris-HCl a 50 mM, MgCl₂ a 5 mM, EDTA a 2,5 mM, 0,5 mg/mL de albumina de soro bovino livre de ácido graxo, pH 7,5). O pélete de membrana diluída foi adicionado com tampão, ou um composto de

- teste ou veículo-padrão e o radioligante $[H]^3$ -CP-55,940 (0,2 nM) às cavidades de uma placa de polipropileno de 96 cavidades. Ligação não específica foi medida nas cavidades contendo WIN 55.212 (10 μ M). A placa foi coberta e foi incubada por 90 minutos a 30 °C. O conteúdo foi então aspirado sobre
- 5 um placa funda de filtro Packard Unifilter GF/C pré-molhada com 0,5% de polietilenoimina. As cavidades da placa de polipropileno foram enxaguadas e foram aspiradas sete vezes com uma solução de salina de 0,9% - de Tween 20 de 0,5%. A placa de unifiltro foi seca, coquetel de cintilação foi adicionado a cada cavidade e as contagens de ligação representante foram quantifica-
- 10 das em um contador de cintilação TopCount.

Resultados de ligação de receptor de CB1 ou de CB2

- Para os compostos de testados, um valor de ligação de IC_{50} foi obtido a partir da percentagem de estudos de inibição em que várias concentrações de teste foram usadas. O valor de ligação foi calculado por regressão linear.
- 15 são linear.

Para os compostos sem um valor de ligação de IC_{50} , a percentagem de inibição (%) foi obtida a uma concentração de teste de 0,2 μ M.

Tabela 1

Ligação de receptor de CB1 de cabinóide

Cp	Ligação	Cp	Ligação	Cp	Ligação
1	0,038	20	37%	39	0,018
2	0,04	21	12%	40	78%
3	0,035	22	0,037	41	0,015
4	27%	23	0,071	42	0,011
5	43%	24	0,015	43	0,008
6	57%	25	0,016	44	74%
7	28%	26	0,11	45	33%
8	34%	27	69%	46	52%
9	25%	28	69%	47	56%
10	37%	29	0,017	48	60%
11	53%	30	17%	49	76%
12	0,015	31	64%	50	28%

Cp	Ligação
13	0,074
14	0,027
15	0,012
16	61%
17	25%
18	66%
19	45%

Cp	Ligação
32	0,046
33	73%
34	61%
35	0,013
36	0,017
37	0,031
38	0,023

Cp	Ligação
51	63%
52	51%
53	40%
54	0,14
55	58%
56	41%
57	46%

Tabela 2

Ligação de receptor de CB2 de canabinóide

Cp	Ligação
4	11%
5	15%
6	8%
7	0%
8	1%
9	8%
10	6%
11	0%
12	40%
13	37%
14	40%
15	29%
16	17%
17	14%
18	21%
19	24%
20	9%

Cp	Ligação
21	3%
22	42%
23	22%
24	13%
25	13%
26	16%
27	12%
28	20%
29	55%
30	15%
31	39%
32	55%
33	41%
34	34%
35	29%
40	52%
41	45%

Cp	Ligação
42	38%
43	39%
44	53%
45	12%
46	47%
47	46%
48	49%
49	63%
50	17%
51	13%
52	0%
53	21%
54	52%
55	30%
56	26%
57	28%

Exemplo 2

- Ensaio à base de célula funcional para efeitos de agonista inverso e agonista de CB1 ou de CB2 sobre atividade de ciclase de adenilato in-
- 5

tracelular

Os receptores de CB1 e CB2 são receptores acoplados a proteína G (GPCR), que influenciam função celular via a proteína de Gi. Esses receptores modulam a atividade de ciclase de adenilato intracelular, que por sua vez produz o AMP cíclico de mensageiro de sinal intracelular (cAMP).

Na linha de base, ou durante condições ligadas de não ligantes, esses receptores são constitutivamente e tonicamente suprimem atividade de ciclase de adenilato. A ligação de um agonista causa outra ativação de receptor e produz supressão adicional de atividade de ciclase de adenilato.

A ligação de um agonista inverso inibe a atividade constitutiva dos receptores e resulta em um aumento na atividade de ciclase de adenilato.

Por monitoração de atividade de ciclase de adenilato intracelular, a capacidade de compostos agem como agonistas ou agonista inverso pode ser determinada.

15. Ensaio

Compostos de teste são avaliados em células de SK-N-MC que, usando-se procedimentos de transfecção-padrão, são estavelmente transfectados com cDNA de ser humano para receptor de CB1 de pcDNA3 e pcDNA3-CRE beta-gal (de ser humano) ou receptor de CB2 de pcDNA3 (de ser humano). Por expressão de CRE beta-gal, as células produzem beta-galactosidase em resposta a ativação de promotor de CRE por cAMP. Células que expressam CRE beta-gal e ou o receptor de CB1 ou de CB2 de ser humano produzirão menos beta-galactosidase quando tratados com um agonista de CB1/CB2 e produzirão mais beta-galactosidase quando tratados com um agonista inverso de CB1/CB2.

Crescimento celular

As células são desenvolvidas em placas de 96 cavidades sob condições de cultura de célula-padrão a 37°C em uma atmosfera de 5% de CO₂. Depois de 3 dias, o meio é removido e um composto de teste no meio (em que o meio é suplementado com L-glutamina a 2 mM, piruvato de sódio a 1 M, 0,1% de FBS de baixo teor de ácido graxo (soro bovino fetal) e antibióticos) é adicionado à célula. As placas são incubadas por 30 minutos a 37

°C e as células na placa são então tratadas com forskolin durante um período de 4-6 horas, então são lavadas e são lisadas. A atividade de beta-galactosidase is quantitated usando-se reagentes de kit comercialmente disponíveis (Promega Corp. Madison, WI) e uma leitora de placa Vmax (Molecular Devices, Inc).

Mudança mediada por receptor de CB1 na expressão de CRE beta-gal

Para células que expressam CRE beta-gal e o receptor de CB1, agonistas de CB1 reduzem atividade de beta-galactosidase de um modo dependente de dose e agonistas inversos de CB1 agonista aumentam atividade de beta-galactosidase de um modo dependente de dose.

A mudança na atividade de beta-galactosidase é determinada por ajuste de um valor de atividade da célula tratada a 100% e expressando a atividade de beta-galactosidase medida em uma célula tratada com composto correspondente como uma percentagem da atividade célula tratada com veículo.

Mudança mediada por receptor de CB2 na expressão de CRE beta-gal

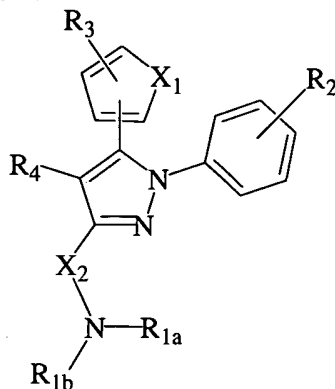
Para células que expressam CRE beta-gal e o receptor de CB2, agonistas de CB2 reduzem atividade de beta-galactosidase de um modo dependente de dose e agonista inversos de CB2 aumentam atividade de beta-galactosidase de um modo dependente de dose.

A mudança na atividade de beta-galactosidase é determinada por ajuste de um valor de atividade da célula tratada com veículo a 100% e expressando a atividade de beta-galactosidase medida em uma célula tratada com composto correspondente como uma percentagem da atividade de célula tratada com veículo.

Deve ser entendido que a descrição precedente da invenção e seus vários exemplos enfatizaram certos aspectos. Pretende-se que sejam incluídos numerosos outros equivalentes não especificamente elaborados ou discutidos possam, no entanto, cair dentro do espírito e escopo da presente invenção ou as seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

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



ou uma forma do mesmo, em que

X₁ é N, O or S;

5

X₂ é carbonila, alquenil-carbonila ou alquenil-sulfonila;

R_{1a} está ausente ou hidrogênio,

em que R_{1a} está ausente quando R_{1a} e R_{1b} são tomados juntamente com a fórmula (I) átomo de nitrogênio para formar um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes selecionados de

10

alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, amino or aminoalquila, em que substituintes de alquila e de alcóxi são opcionalmente substituídos com one, two or three substituents selecionados de alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino ou aminoalquila;

15

R_{1b} é selecionado de C₃₋₁₂ cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila ou alquila substituída com C₃₋₁₂ cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, em que cada uma de C₃₋₁₂ cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila está opcionalmente substituída com um, dois, três ou quatro substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, amino ou aminoalquila,

20

em que substituintes de alquila e de alcóxi são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados de alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino ou aminoalquila, e

em que heterociclila opcionalmente tem um átomo de anel de nitrogênio e o dito átomo está ligado à fórmula (I) átomo de nitrogênio, e em que o dito á-

25

tomo está opcionalmente ulteriormente substituído com alquila para formar

um sal de amônio quaternário;

R_2 é um, dois, três ou quatro substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino, aminoalquila, aminossulfonilalquila ou sulfonilaminoalquila,

- 5 em que substituintes de alquila e de alcóxi são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados de alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino ou aminoalquila;

R_3 é um ou dois substituintes selecionados de hidrogênio, alquila, alcóxi, ciano ou halogênio,

- 10 em que substituintes de alquila e de alcóxi são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados de alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino ou aminoalquila; e,

R_4 é um, dois ou três substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano ou halogênio,

- 15 em que substituintes de alquila e de alcóxi são opcionalmente substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados de alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino ou aminoalquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X_1 é O ou S.

- 20 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X_2 é carbonila ou alquenil-sulfonila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_{1a} é hidrogênio.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_{1a} está ausente quando R_{1a} e R_{1b} são tomados juntamente com a fórmula (I) átomo de nitrogênio para formar um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de alquila, hidróxi ou oxo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_{1b} é selecionado de heterociclila ou alquila substituída com C_{3-12} cicloalquila, arila ou heteroarila, em que cada uma de C_{3-12} cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila está opcionalmente substituída com um, dois, três ou quatro substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, oxo,
- 30

amino ou aminoalquila, em que heterociclila opcionalmente tem um átomo de anel de nitrogênio e o dito átomo está ligado à fórmula (I) átomo de nitrogênio, e em que o dito átomo está opcionalmente ulteriormente substituído com alquila para formar um sal de amônio quaternário.

5 7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_2 é um, dois, três ou quatro substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino, aminoalquila, aminossulfonilalquila ou sulfonilaminoalquila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_2 é um,
10 dois, três ou quatro substituintes de halogênio.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_3 é um ou dois substituintes selecionados de hidrogênio, alquila, alcóxi, ciano ou halogênio.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_3 é um
15 ou dois substituintes selecionados de hidrogênio, alquila ou halogênio.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_4 é um, dois ou três substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano ou halogênio.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_4 é um, dois ou três substituintes selecionados de alquila ou ciano.

20 13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que
 X_1 é O ou S;

X_2 é carbonila ou alquenil-sulfonila;

R_{1a} está ausente ou hidrogênio,

em que R_{1a} está ausente quando R_{1a} e R_{1b} são tomados juntamente com a
25 fórmula (I) átomo de nitrogênio para formar um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de alquila, hidróxi ou oxo;

R_{1b} é selecionado de heterociclila ou alquila substituída com C_{3-12} cicloalquila, arila ou heteroarila, em que cada uma de C_{3-12} cicloalquila,
30 heterociclila, arila ou heteroarila está opcionalmente substituída com um, dois, três ou quatro substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, amino ou aminoalquila,

em que heterocicla opcionalmente tem um átomo de anel de nitrogênio e o dito átomo está ligado à fórmula (I) átomo de nitrogênio, e em que o dito átomo está opcionalmente ulteriormente substituído com alquila para formar um sal de amônio quaternário;

5 R_2 é um, dois, três ou quatro substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano, halogênio, hidróxi, amino, aminoalquila, aminossulfonilalquila ou sulfonilaminoalquila;

R_3 é um ou dois substituintes selecionados de hidrogênio, alquila, alcóxi, ciano ou halogênio; e,

10 R_4 é um, dois ou três substituintes selecionados de alquila, alcóxi, ciano ou halogênio.

 14. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto está em uma sua forma isolada.

 15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que o composto é um modulador de receptor canabinóide, em que o receptor canabinóide é um receptor de CB1 ou CB2, e em que o composto modulador é um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor.

 16. Composição compreendendo uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 15, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

 17. Composição de acordo com a reivindicação 16, em que a quantidade eficaz está em uma faixa de desde cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 300 mg/kg de peso de corpo por dia.

 18. Processo para a preparação de uma composição compreendendo a etapa de administração de um composto de acordo com a reivindicação 15, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

 19. Medicamento compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 15.

 20. Método para o uso do composto de acordo com a reivindicação 15, para a modulação de atividade de receptor canabinóide compreendendo o contato do receptor com o composto.

 21. Método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de

uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz do composto de acordo com a reivindicação 15.

5 22. Método de acordo com a reivindicação 21, em que a síndrome, distúrbio ou doença está relacionada a apetite, metabolismo, diabetes, pressão intraocular associada a glaucoma, distúrbios sociais e de humor, ataques, abuso de substância, aprendizagem, cognição ou memória, contração de órgão ou espasmo muscular, distúrbios de intestino, distúrbios respiratórias, distúrbios de movimento ou atividade locomotora, distúrbios de inflamação e imune, crescimento celular desregulado, control de dor ou neuroproteção.

15 23. Método de acordo com a reivindicação 21, em que a quantidade eficaz do composto é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

20 24. Método de acordo com a reivindicação 21, ulteriormente compreendendo o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com metabolismo, relacionada com obesidade ou relacionada com apetite mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de o composto, em que o composto é um agonista inverso do receptor.

25 25. Método de acordo com a reivindicação 24, em que a quantidade eficaz do composto é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

30 26. Método de acordo com a reivindicação 24, ulteriormente compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de um produto de combinação compreendendo uma quantidade eficaz do composto e um agente terapêutico, em que o agente terapêutico é um anticonvulsivante ou um agente contraceptivo.

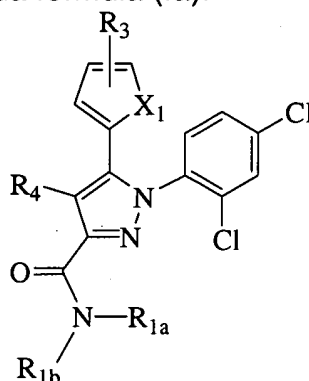
27. Método de acordo com a reivindicação 26, em que o anticonvulsivante é topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido

valpróico, lamotrigina, gabapentin, fenitoína e similares e misturas ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

28. Método de acordo com a reivindicação 26, em que o agente contraceptivo é um contraceptivo de apenas progestina, um contraceptivo tendo um componente de progestina e um componente de estrogênio, ou um contraceptivo oral opcionalmente tendo um componente de ácido fólico.

29. Método de contracepção em um indivíduo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma composição, em que a composição compreende um contraceptivo e o composto de acordo com a reivindicação 14, em que a composição reduz o impulso de fumar no indivíduo ou auxilia o indivíduo na perda de peso ou ambos, e em que o composto é um antagonista ou agonista inverso de receptor de CB1.

30. Composto da fórmula (Ia):



ou uma sua forma, em que

15 X₁ é O ou S;

R_{1a} está ausente ou hidrogênio,

em que R_{1a} está ausente quando R_{1a} e R_{1b} são tomados juntamente com a fórmula (I) átomo de nitrogênio para formar um anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de alquila, hidróxi ou oxo;

20 R_{1b} é selecionado de heterociclila ou alquila substituída com C₃₋₁₂ cicloalquila, arila ou heteroarila, em que heterociclila está opcionalmente substituído com um substituinte selecionado de alquila, hidróxi ou oxo, em que heterociclila opcionalmente tem um átomo de anel de nitrogênio e o dito átomo está ligado à fórmula (I) átomo de nitrogênio, e em que o dito á-

25

tomo está opcionalmente ulteriormente substituído com alquila para formar um sal de amônio quaternário;

R_3 é um substituinte selecionado de hidrogênio, alquila ou halogênio; e,

5 R_4 é um substituinte selecionado de alquila ou ciano.

31. Composto de acordo com a reivindicação 30, em que o composto está em uma sua forma isolada do mesmo.

32. Composto de acordo com a reivindicação 31, em que o composto é um modulador de receptor canabinóide, em que o receptor canabinóide é um receptor de CB1 ou de CB2, e em que o composto modulador é
10 um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor.

33. Composição compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 32, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

15 34. Composição de acordo com a reivindicação 33, em que a quantidade eficaz está em uma faixa de desde cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 300 mg/kg de peso de corpo por dia.

35. Processo para a preparação de uma composição compreendendo a etapa de administração de um composto de acordo com a reivindicação 32, e um veículo farmacêuticamente aceitável.
20

36. Medicamento compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 32.

37. Método para o uso do composto de acordo com a reivindicação 32, para a modulação de atividade de receptor canabinóide compreendendo o contato do receptor com o composto.
25

38. Método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz do composto de acordo com a
30 reivindicação 32.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, em que a síndrome, distúrbio ou doença está relacionada a appetite, metabolismo, diabetes,

pressão intraocular associada a glaucoma, distúrbios sociais e de humor, ataques, abuso de substância, aprendizagem, cognição ou memória, contração de órgão ou espasmo muscular, distúrbios de intestino, distúrbios respiratórios, distúrbios de movimento ou atividade locomotora, distúrbios de inflamação e imune, crescimento celular desregulado, control de dor ou neuroproteção.

40. Método de acordo com a reivindicação 38, em que a quantidade eficaz do composto é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

41. Método de acordo com a reivindicação 38, ulteriormente compreendendo tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com metabolismo, relacionada com obesidade ou relacionada com apetite mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz do composto, em que o composto é um agonista inverso do receptor.

42. Método de acordo com a reivindicação 41, em que a quantidade eficaz do composto é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

43. Método de acordo com a reivindicação 38, ulteriormente compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de um produto de combinação compreendendo uma quantidade eficaz do composto e um agente terapêutico, em que o agente terapêutico é um anticonvulsivante ou um agente contraceptivo.

44. Método de acordo com a reivindicação 43, em que o anticonvulsivante é topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentin, fenitoína e similares e misturas ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

45. Método de acordo com a reivindicação 43, em que o agente contraceptivo é um contraceptivo de apenas progestina, um contraceptivo tendo um componente de progestina e um componente de estrogênio, ou um contraceptivo oral opcionalmente tendo um componente de ácido fólico.

46. Método de contracepção em um indivíduo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma composição, em que a composição compreende um contraceptivo e o composto de acordo com a reivindicação 32, em que a composição reduz o impulso de fumar no indivíduo ou auxilia o indivíduo na perda de peso ou ambos, e em que o composto é um antagonista ou agonista inverso de receptor de CB1.

47. Composto ou uma sua forma selecionado do grupo que consiste em

- 10 [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 15 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,
- (hexaidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 20 [(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 25 piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- (1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,
- [(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 30 Pipetidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1,2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,

- Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 5 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-4-ciano-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-
- 10 1H -pirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H -pirazol-3-carboxílico,
- 15 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 (1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-flúor-tiofen-2-
- 20 il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 Piperidin-1-ilamida de ácido 5-(5-bromo-tiofen -2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 25 [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-4-metil-1H -pirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(5-iodo-tiofen-2-il)-
- 30 4-metil-1H- pirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1-pirazol-3-carboxílico,

- [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 5 [(1S)-1-cicloexil-etil]-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- Piperidin-1-ilamina de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-
- 10 metil-1H)-pirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- [(1S)-1-cicloexil-etil]-amida, 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 15 (1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 5-(4-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- (4-hidróxi-piperidin-1-il)-amida de ácido 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxílico,
- 1-{[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carbonil]-
- 20 amino}-1-metil-piperidínio,
- [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-carboxílico, e
- [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-5-(5-metil-furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico.
- 25 48. Composto de acordo com a reivindicação 47, em que o composto está em uma sua forma isolada.
49. Composto de acordo com a reivindicação 48, em que o composto é um modulador de receptor canabinóide, em que o receptor canabinóide é um receptor de CB1 ou de CB2, e em que o composto modulador é
- 30 um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor.
50. Composição compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 49, e um veículo farmacêuticamen-

te aceitável.

51. Composição de acordo com a reivindicação 50, em que a quantidade eficaz está em uma faixa de desde cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 300 mg/kg de peso de corpo por dia.

5 52. Processo para a preparação de uma composição compreendendo a etapa de administração de um composto de acordo com a reivindicação 49 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

53. Medicamento compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 49.

10 54. Método para o uso de o composto de acordo com a reivindicação 49, para a modulação de atividade de receptor canabinóide compreendendo o contato do receptor com o composto.

55. Método para o tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em
15 um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz do composto de acordo com a reivindicação 49.

56. Método de acordo com a reivindicação 55, em que a síndrome, distúrbio ou doença está relacionada a apetite, metabolismo, diabetes,
20 pressão intraocular associada a glaucoma, distúrbios sociais e de humor, ataques, abuso de substância, aprendizagem, cognição ou memória, contração de órgão ou espasmo muscular, distúrbios de intestino, distúrbios respiratórios, distúrbios de movimento ou atividade locomotora, distúrbios de inflamação e imune, crescimento celular desregulado, control de dor ou neuroproteção.
25

57. Método de acordo com a reivindicação 55, em que a quantidade eficaz do composto é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

58. Método de acordo com a reivindicação 55, ulteriormente
30 compreendendo tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com metabolismo, relacionada com obesidade ou relacionada com apetite mediada por agonista inverso de receptor

de CB1 em um indivíduo que necessita do mesmo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz do composto, em que o composto é um agonista inverso do receptor.

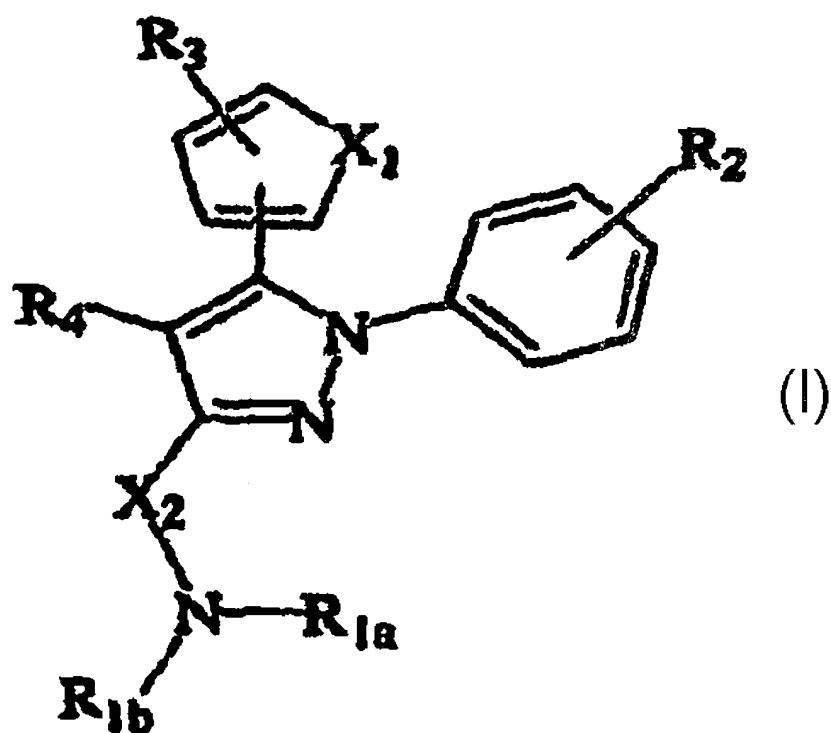
59. Método de acordo com a reivindicação 58, em que a quantidade eficaz do composto é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

60. Método de acordo com a reivindicação 55, ulteriormente compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de um produto de combinação compreendendo uma quantidade eficaz do composto e um agente terapêutico, em que o agente terapêutico é um anticonvulsivante ou um agente contraceptivo.

61. Método de acordo com a reivindicação 60, em que o anticonvulsivante é topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentin, fenitoína e similares e misturas ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

62. Método de acordo com a reivindicação 60, em que o agente contraceptivo é um contraceptivo de apenas progestina, um contraceptivo tendo um componente de progestina e um componente de estrogênio, ou um contraceptivo oral opcionalmente tendo um componente de ácido fólico.

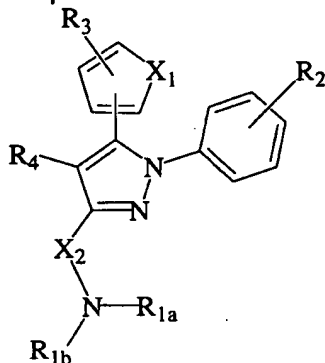
63. Método de contracepção em um indivíduo compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma composição, em que a composição compreende um contraceptivo e o composto de acordo com a reivindicação 49, em que a composição reduz o impulso de fumar no indivíduo ou auxilia o indivíduo na perda de peso ou ambos, e em que o composto é um antagonista ou agonista inverso de receptor de CB1.



RESUMO

Patente de Invenção: "MODULADORES DE CANABINÓIDE DE 5-HETEROARIL-1-FENIL-PIRAZOL SUBSTITUÍDO".

A presente invenção refere-se a um composto modulador canabinóide de 5-heteroaril-1-fenil-pirazol substituído da fórmula (I):



ou uma sua forma, e métodos para o uso no tratamento, melhoramento ou prevenção de uma síndrome distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide.