

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

(21) **PI0616402-1 A2**

(22) Data de Depósito: 18/09/2006
(43) Data da Publicação: 21/06/2011
(RPI 2111)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/416 2006.01
C07D 231/54 2006.01
C07D 401/12 2006.01
C07D 401/14 2006.01
C07D 403/04 2006.01
C07D 403/06 2006.01
A61P 3/00 2006.01
A61P 25/00 2006.01

(54) Título: **MODULADORES DE CANABINÓIDE DE HEXAIDRO-CICLOEPTAPIRAZOL**

(30) Prioridade Unionista: 23/09/2005 US 60/720,253

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

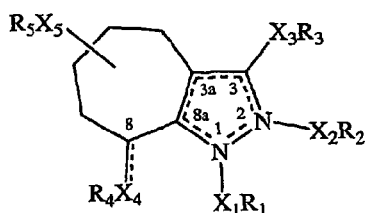
(72) Inventor(es): Fina Liotta, Huajun Lu, Meng Pan, Michael P. Wachter, Mingde Xia

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006036158 de 18/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/038036 de 05/04/2007

(57) Resumo: MODULADORES DE CANABINOIDE DE HEXAIDRO-CICLOEPTAPIRAZOL. Esta invenção é direcionada a um composto modulador de canabinóide de hexaidro-cicloeptapirazol de fórmula (I); e um método para uso em tratamento, melhora ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide.



(I)



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MODULADORES DE CANABINÓIDE DE HEXAIDRO-CICLOEPTAPIRAZOL**".
REMISSÃO RECÍPROCA A PEDIDOS RELACIONADOS

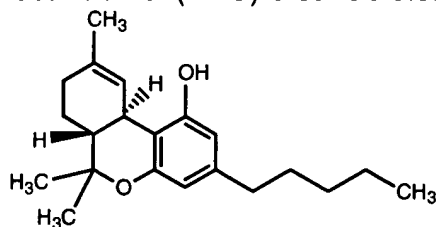
Este presente pedido reivindica o benefício de Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos N° de Série 60/720.253, depositado em 23 de setembro de 2005, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade e para todos os propósitos.

CAMPO DA INVENÇÃO

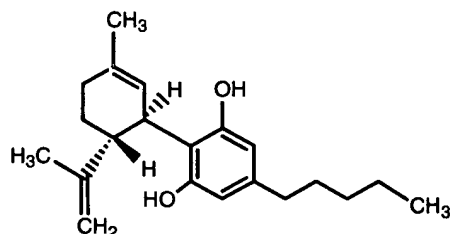
Esta invenção é direcionada a compostos moduladores de canabinóide (CB) de hexaidro-cicloeptapirazol e um método para uso em tratamento, melhora ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

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



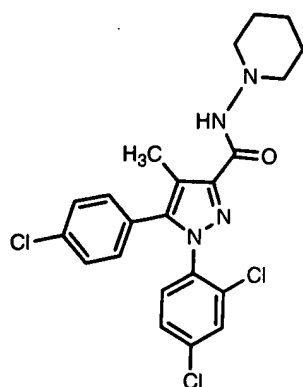
THC



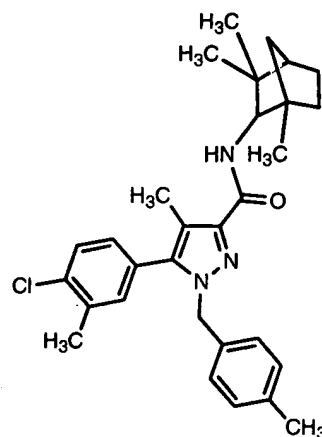
CANABIDIOL

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

Investigações farmacológicas têm se concentrado em moduladores de receptor de CB seletivos da classe estrutural de pirazol, que inclui SR 141716A (o sal de monoidrocloreto de SR 141716) e SR 144528.



SR 141716



SR 144528

Moduladores de canabinóide de pirazol são uma entre as muitas classes estruturais diferentes que têm ajudado o desenvolvimento de farmacologia de CB, têm ajudado a determinar os efeitos biológicos mediados pelos receptores canabinóides, induzirão a outro refinamento de compostos atuais e serão uma fonte de novas classes químicas no futuro.

Certos compostos (incluindo SR 141716, SR 144528 e semelhantes) que foram originalmente classificados como antagonistas seletivos são atualmente considerados agirem como "agonistas inversos" em vez de antagonistas puros. Agonistas inversos têm a capacidade de diminuir o nível constitutivo de ativação de receptor na ausência de um agonista em lugar de apenas bloquear a ativação induzida pela ligação de agonista ao receptor. A atividade constitutiva de receptores de CB tem importantes implicações, visto que existe um nível de sinalização continua tanto por CB1 quanto CB2, mesmo na ausência de um agonista. Por exemplo, SR 141716A aumenta os níveis de proteína de CB1 e sensibiliza as células com relação à ação de agonista, desse modo indicando que agonistas inversos pode ser outra classe de ligandos usados para modular o sistema endocanabinóide e as trilhas de sinalização a jusante ativadas pelos receptores de CB.

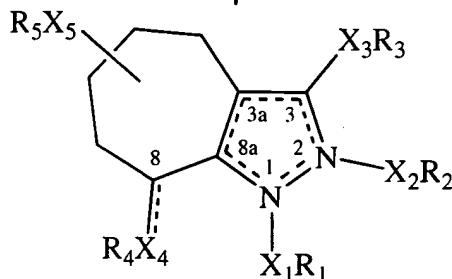
Pedido PCT WO2006/030124 descreve derivados de pirazol como Agonistas de receptor de CB1 ou CB2.

Avanços na síntese de CB e ligandos canabimiméticos têm promovido o desenvolvimento de farmacologia de receptor e fornecido evidência para a existência de sub-tipos de receptor canabinóide adicionais.

Entretanto, nesse contexto permanece uma necessidade contínua para a identificação e desenvolvimento de Moduladores canabinóides de receptor CB1 ou CB2 para o tratamento de uma variedade de Síndromes, distúrbios e doenças modulados por receptor de CB.

5 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção é direcionada a um composto de fórmula (I):



- ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que as linhas tracejadas entre as posições 2 - 3 e as posições 3a - 8a na fórmula (I) representam localizações para cada de duas ligações duplas presentes quando X_1R_1 está presente;
- as linhas tracejadas entre as posições 3 - 3a e as posições 8a-1 na fórmula (I) representam localizações para cada de duas ligações duplas presentes quando X_2R_2 está presente;
- a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 na fórmula (I) representa a localização para uma ligação dupla;
- X_1 está ausente ou alquilenos inferior;
- X_2 está ausente ou alquilenos inferior;
- em que apenas um de X_1R_1 e X_2R_2 está presente;
- X_3 está ausente, alquilenos inferior, alquilideno inferior ou -NH-;
- quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, ou é alquilenos inferior;
- quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente;
- X_5 está ausente ou alquilenos inferior;
- R_1 é selecionado de hidrogênio, alquil(opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alquila inferior-sulfonila, arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C₃-C₁₂ ciclo-

- alquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, aminossulfonila, alquila inferior-aminossulfonila, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), hidróxi ou alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi);
- 5 R_2 é selecionado de hidrogênio, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alquila inferior-sulfonila, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou
- 10 mais posições por halogênio, aminossulfonila, alquila inferior-aminossulfonila, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), hidróxi ou alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi);
- R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ ou $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$;
- 15 quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente ou alquilenos inferior e R_4 é hidróxi, alcóxi inferior, halogênio, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por hidróxi, oxo, alquila inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais
- 20 posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi) ou halogênio;
- quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente e R_4 é CH-arila ou CH-heterociclila, onde arila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por hidróxi,
- 25 oxo, alquila inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi) ou halogênio;
- R_5 é hidrogênio, hidróxi, oxo, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila
- 30 (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoíla, car-

bamoilalquila, arila, arilóxi, arilalcóxi ou heterociclila;

R_6 é arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, oxo, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoila, carbamoilalquila, arila, arilóxi, arilalcóxi ou heterociclila;

R_7 é hidrogênio ou alquila inferior;

R_8 é hidrogênio, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, oxo, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoila, carbamoilalquila, arila, arilóxi, arilalcóxi ou heterociclila;

R_9 é hidrogênio ou alquila inferior;

R_{10} é hidrogênio, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, oxo, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoila, carbamoilalquila, aminossulfonila, alquila inferior-aminossulfonila, arila, arilóxi, arilalcóxi ou heterociclila;

Z_1 e Z_2 são cada qual ausente ou alquila; e,

Z_3 está ausente, -NH-, -SO₂- ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior, carbóxi ou carbonilalcóxi).

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que X_1 está ausente e R_1 é selecionado de hidrogênio, alquila, alquila inferior-sulfonila, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde arila ou heterociclila

é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, aminossulfonila ou alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio).

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -C(O)-Z₁(R₆); X₃ está ausente ou alquilideno inferior; Z₁ está ausente ou alquila; e, R₆ é heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoila, carbamoilalquila, arila, arilóxi, arilalcóxi ou heterociclila.

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -C(O)-R₆; X₃ está ausente; e, R₆ é heterociclila opcionalmente substituída por uma ou mais arila ou heterociclila.

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -SO₂-NR₇-Z₂(R₈); X₃ está ausente ou alquilideno inferior; R₇ é hidrogênio ou alquila inferior; Z₂ está ausente ou alquila; e, R₈ é arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila.

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -SO₂-NH-Z₂(R₈); X₃ está ausente ou alquilideno inferior; Z₂ está ausente ou alquila; e, R₈ é arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila.

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -C(O)-NR₉-Z₃(R₁₀); X₃ está ausente ou alquilideno inferior; R₉ é hidrogênio ou alquila inferior; Z₃ está ausente, -SO₂- ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R₁₀ é hidrogênio, arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente

substituída por um ou mais hidróxi, halogênio, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio), alcóxi, carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoilalquila ou aminossulfonila.

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -C(O)-NH- $Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_3 está ausente, -SO₂- ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é hidrogênio, arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, halogênio, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio), alcóxi, carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoilalquila ou aminossulfonila.

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -C(O)-NH- $Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_3 está ausente, -SO₂- ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é arila opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, halogênio, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio), alcóxi ou aminossulfonila.

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -C(O)-NH- $Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_3 está ausente, -SO₂- ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é hidrogênio ou C₃-C₁₂ cicloalquila, onde C₃-C₁₂ cicloalquila é opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, alquila, alcóxi, carbóxi, carbonilalcóxi ou carbamoilalquila.

Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -C(O)-NH- $Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_3 está ausente,

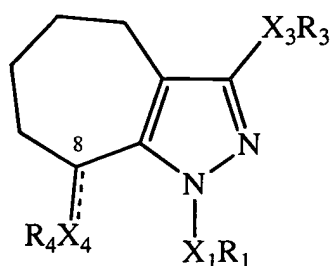
-SO₂- ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R₁₀ é hidrogênio ou heterociclila, onde heterociclila é opcionalmente substituída por um ou mais carbonilalcóxi.

5 Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que a linha tracejada entre a posição 8 e X₄R₄ está ausente, X₄ está ausente ou alquilenos inferior e R₄ é arila opcionalmente substituída em uma ou mais posições por alquila inferior ou halogênio,

10 Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que a linha tracejada entre a posição 8 e X₄R₄ está presente, X₄ está ausente e R₄ é CH-arila ou CH-heterociclila, onde arila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por alcóxi inferior ou halogênio,

15 Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (I) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que X₅ está ausente e R₅ é hidrogênio.

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



ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que X₁ está ausente ou alquilenos inferior; X₃ está ausente ou alquilideno inferior; X₄ está ausente ou é alquilenos inferior quando a linha tracejada entre a posição 8 e X₄R₄ está ausente; X₄ está ausente quando a linha tracejada entre a posição 8 e X₄R₄ está presente; R₁ é selecionado de hidrogênio, alquila, alquila inferior-sulfonila, arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila, onde arila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições

- por halogênio, aminossulfonila ou alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio); R_3 é $-C(O)-(R_6)$, $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ ou $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está ausente, R_4 é arila, onde arila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por alquila inferior ou halogênio; quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está presente, R_4 é CH-arila ou CH-heterociclila, onde arila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por alcóxi inferior ou halogênio; R_6 é heterociclila opcionalmente substituída por uma ou mais arila ou heterociclila; Z_2 está ausente ou alquila;
- 5 R_8 é arila, C_3-C_{12} cicloalquila ou heterociclila; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é hidrogênio, arila, C_3-C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3-C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, halogênio, al-
- 10 quila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio), alcóxi, carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoilalquila ou aminossulfonila.
- 15 Um exemplo da presente invenção é um composto de fórmula (Ia) ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que X_1R_1 , X_3R_3 e X_4R_4 são dependentemente selecionados de

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
----------	----------	----------

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
4-F-benzila	C(O)NH-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	4-CH ₃ -benzila
cicloexila	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	4-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	4-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(R)-CH ₃	4-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(R)-CH ₃	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-hexaidro-2,5-metano- pentalen-3a-il	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(adamantan-1-il)- CH ₃	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	2-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-adamantan-2-ila	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-adamantan-2-ila	2-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	4-Cl-benzila

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-adamantan-2-ila	4-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-adamantan-2-ila	3-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-adamantan-2-ila	4-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-adamantan-1-ila	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-adamantan-1-ila	4-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-adamantan-1-ila	2-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-adamantan-1-ila	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclobutila	2-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-ciclobutila	3-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-ciclobutila	4-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-4-CF ₃ -benzila	4-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piperidin-1-ila	4-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piperidin-1-ila	3-Cl-benzila
4-Cl-benzila	C(O)NH-ciclobutila	3-Cl-benzila
4-Cl-benzila	C(O)NH-ciclobutila	4-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclopropila	2-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclopropila	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclopropila	4-Cl-benzila
4-Cl-benzila	C(O)NH-ciclopropila	4-Cl-benzila
4-Cl-benzila	C(O)NH-ciclopropila	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclobutila	3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclobutila	4-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-ciclopropila	4-Cl-benzila
CH ₃	C(O)NH-ciclobutila	2-Cl-benzila
CH ₃	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	2-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenil	C(O)NH-ciclobutila	3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenil	C(O)NH-(2S)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	3-F-benzila

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
cicloexila	C(O)NH-ciclobutila	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(2 <i>S</i>)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-1-CO ₂ C(CH ₃) ₃ - piperidin-4-ila	3-F-benzila
benzila	C(O)NH-(2 <i>S</i>)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	fenila
benzila	C(O)NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	fenila
cicloexila	C(O)NH-ciclopropila	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-piperidin-1-ila	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-cicloexila	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclopentila	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-benzila	3-F-benzila
cicloexila	C(O)-4-fenil-piperazin-1-ila	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(R)-CH ₂ OH	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclopropila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclobutila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(2 <i>S</i>)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-ciclopentila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)-4-fenil-piperazin-1-ila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-benzila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-piperidin-1-ila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(S-CH)(4-F-benzil)- CO ₂ CH ₃	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-4-CF ₃ -benzila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(R)-CH ₂ OH	(R*)-4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(R)-CH ₂ OH	(S*)-4-F-benzila
benzil	C(O)NH-piperidin-1-ila	fenila

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
benzil	C(O)NH-3-CF ₃ -benzila	fenila
2,4-Cl ₂ -fenil	C(O)NH-ciclobutila	4-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenil	C(O)NH-(2 <i>S</i>)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-il	4-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenil	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(4-F-benzil)- CO ₂ CH ₃	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(4-F-benzil)- CO ₂ CH ₃	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ila	3-F-benzila
cicloexila	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(<i>S</i>)-CH ₃	3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>S</i>)-CH ₃	4-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH[(<i>R</i>)-4-F-benzil]- CO ₂ CH ₃	(<i>R</i> [*])-3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH[(<i>R</i>)-4-F-benzil]- CO ₂ CH ₃	(<i>S</i> [*])-3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ila	3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(4-OH-benzil)- CO ₂ CH ₃	3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(4-OH-benzil)- CO ₂ CH ₃	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(4-OH-benzil)- CO ₂ CH ₃	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(4-OH-benzil)- CO ₂ CH ₃	4-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piperidin-1-ila	3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piperidin-1-ila	4-F-benzila
benzila	C(O)NH-CH ₂ CF ₃	fenila
benzila	C(O)NH-CH(4-F-benzil)-(<i>R</i>)- CO ₂ CH ₃	fenila

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
cicloexila	C(O)NH-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-morfolin-4-ila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-morfolin-4-ila	3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-morfolin-4-ila	3-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-(2 <i>S</i>)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	3-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	3-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(cicloexila)-(S)- CH ₃	3-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-CH[(<i>R</i>)-4-OH-benzil]- CO ₂ CH ₃	3-F-benzila
H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	3-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-(2 <i>S</i>)-1,3,3-(CH ₃) ₃ - biciclo[2,2,1]hept-2-ila	4-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-CH[(<i>R</i>)-4-OH-benzil]- CO ₂ CH ₃	4-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2,2,1]hept-5-en-3-ila	3-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1- ila	3-F-benzila
CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	4-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH[(<i>R</i>)-4-OH-benzil]- CO ₂ CH ₃	3-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH[(<i>R</i>)-4-F-benzil]- CO ₂ CH ₃	3-Cl-benzila
CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2,2,1]hept-3-ila	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2,2,1]hept-3-ila	4-F-benzila

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
2,4-F ₂ -fenila	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	4-F-benzila
H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	4-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2,2,1]hept-3-ila	3-Cl-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2,2,1]hept-3-ila	4-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ - biciclo[2,2,1]hept-3-ila	3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1- ila	(<i>R</i> [*])-3-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenil	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1- ila	(<i>S</i> [*])-3-Cl-benzila
cicloexila	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1- ila	(<i>R</i> [*])-3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1- ila	(<i>S</i> [*])-3-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-morfolin-4-ila	3-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-morfolin-4-ila	3-Cl-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)-morfolin-4-ila	3-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1- ila	4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1- ila	(<i>R</i> [*])-4-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-OH-indan-1- ila	(<i>S</i> [*])-4-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ila	4-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ila	3-F-benzila
CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ila	3-F-benzila
CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ila	3-F-benzila
CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ila	4-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	(CH) ₂ SO ₂ NH-morfolin-4-ila	4-F-benzila

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
CH ₃	(CH) ₂ SO ₂ NH-piperidin-1-ila	4-F-benzila
H	C(O)NH-benzila	4-F-benzila
SO ₂ CH ₃	C(O)NH-benzila	4-F-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piperidin-1-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-morfolin-4-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH ₂ -4-SO ₂ NH ₂ -fenila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-SO ₂ -fenila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH(4-Cl-fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-piperidin-1-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-morfolin-4-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piperidin-1-ila	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-morfolin-4-ila	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piridin-2-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piridin-4-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-4-SO ₂ NH ₂ -fenila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH ₂ -piridin-2-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH ₂ -piridin-4-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(CH ₂) ₂ -piridin-2-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno

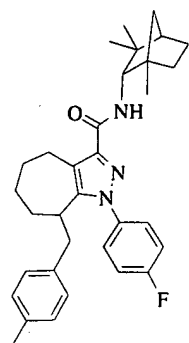
X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH(S-CH ₂ OH)- CH(CH ₃) ₂	(<i>R</i> *)-3-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH(S-CH ₂ OH)- CH(CH ₃) ₂	(<i>S</i> *)-3-Cl-benzila
H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(<i>S</i>)-CH ₃	3-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH(<i>S</i> -fenila)-CH ₂ OH	(<i>R</i> *)-3-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH(<i>S</i> -fenila)-CH ₂ OH	(<i>S</i> *)-3-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH(<i>R</i> -benzil)-CH ₂ OH	3-Cl-benzila
H	C(O)NH-CH(<i>S</i> -fenila)-CH ₂ OH	3-Cl-benzila
H	C(O)NH-CH(<i>R</i> -fenila)-CH ₂ OH	3-Cl-benzila
H	C(O)NH-CH(<i>S</i> -benzil)-CH ₂ OH	3-Cl-benzila
H	C(O)NH-CH(<i>R</i> -benzil)-CH ₂ OH	3-Cl-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-CH(<i>S</i> -fenila)-CH ₂ OH	3-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-CH(<i>S</i> -fenila)-CH ₂ Cl	3-F-benzila
piridin-4-ila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
piridin-4-ila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-CH(<i>S</i> -fenila)-CH ₂ Cl	4-F-benzila
2,4-F ₂ -fenila	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>R</i>)-CH ₃	3-F-benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>R</i>)-CH ₃	3-F-benzila
4-CF ₃ -	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>R</i>)-CH ₃	3-Cl-benzila
pirimidin-2-ila		
4-CF ₃ -	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>R</i>)-CH ₂ OH	3-Cl-benzila
pirimidin-2-ila		
7-Cl-quinolin-4-ila	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>R</i>)-CH ₃	3-Cl-benzila
4-CF ₃ -	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>R</i>)-CH ₂ Cl	3-Cl-benzila
pirimidin-2-ila		
4-CF ₃ -	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>S</i>)-CH ₂ Cl	3-Cl-benzila
pirimidin-2-ila		
piridin-4-ila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
piridin-4-ila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
piridin-4-ila	C(O)NH-piperidin-1-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
piridin-4-ila	C(O)NH-morfolin-4-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
4-SO ₂ NH ₂ - fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
4-SO ₂ NH ₂ - fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
4-CF ₃ - pirimidin-2-ila	C(O)NH-CH(<i>R</i> -benzil)-CH ₂ OH	3-Cl-benzila
4-CF ₃ - pirimidin-2-ila	C(O)NH-CH(<i>R</i> -benzil)-CH ₂ Cl	3-Cl-benzila
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)-2-piridin-2-il-pirrolidin-1-ila	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2-Cl-fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2-Cl-fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2-Cl-fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2-Cl-fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2-Cl-fenila	C(O)NH-piperidin-1-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2-Cl-fenila	C(O)NH-morfolin-4-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,5-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,5-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,5-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,5-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,5-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piperidin-1-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,5-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-morfolin-4-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,5-Cl ₂ -fenila	C(O)-morfolin-4-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-CH ₂ CH ₃	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-(S)- CH ₂ OH	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(fenila)-CH ₂ OH	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-C[(fenila)(CH ₃) ₂]	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)-2-piridin-2-il-piperidin-1-ila	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(1 <i>R</i>)-indan-1-ila	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno

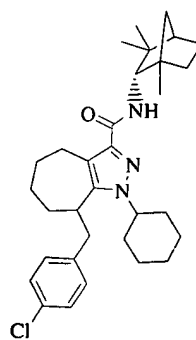
X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-OH-indan-1-ila	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ila	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH ₂ -piridin-2-ila	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-C[(fenila)(CH ₃) ₂]	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(fenila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(cicloexila)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>S</i> -CH)(fenila)-CH ₂ OH	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(1 <i>R</i>)-indan-1-ila	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-piperidin-1-il	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
4-F-fenila	C(O)NH-(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-CO ₂ CH ₂ CH ₃ -biciclo[2,2,1]hept-3-ila	4-CH ₃ -benzila
cicloexila	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>R</i>)-CH ₂ OH	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
4-CF ₃ -pirimidin-2-ila	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>S</i>)-CH ₂ OH	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-OH-ciclopentila	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH(piridin-2-il)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
H	C(O)-piperidin-1-ila	(<i>E</i>)-4-Cl-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-CH(piridin-2-il)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(piridin-2-il)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-F-benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-hexaidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ila	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
2,4-Cl ₂ -fenila	C(O)NH-(<i>R</i> -CH)(piridin-2-il)-CH ₃	(<i>E</i>)-4-OCH ₃ -benzilideno
H	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>R</i>)-CH ₂ OH	(<i>S</i> [*])-3-Cl-benzila
H	C(O)NH-CH(fenila)-(<i>R</i>)-CH ₂ OH	(<i>R</i> [*])-3-Cl-benzila

X_1R_1	X_3R_3	X_4R_4
H	C(O)NH-CH(fenila)-(S)-CH ₂ OH	(R*)-3-Cl-benzila
H	C(O)NH-CH(fenila)-(S)-CH ₂ OH	(S*)-3-Cl-benzila
H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	(R*)-3-F-benzila
H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	(S*)-3-F-benzila
H	C(O)NH-CH-(R)-fenila)-CH ₂ OH	(E)-4-Cl-benzilideno
H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(R)-CH ₃	3-F-benzila
H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(R)-CH ₃	(E)-4-Cl-benzilideno
H	(CH) ₂ SO ₂ NH-CH(fenila)-(S)-CH ₃	(E)-4-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-(S-CH)(4-F-benzil)- CO ₂ CH ₃	(E)-4-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-CH-(R)-fenila)-CH ₂ OH	(E)-3-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-(S-CH)(4-F-benzil)- CO ₂ CH ₃	(E)-3-Cl-benzilideno
CH ₃	C(O)NH-(S-CH)(4-F-benzil)- CO ₂ CH ₃	(E)-3-F-benzilideno
CH ₃	C(O)NH-CH-(R)-fenila)-CH ₂ OH	(E)-3-F-benzilideno
CH ₃	C(O)-imidazol-1-ila	(E)-3-F-benzilideno
CH ₃	C(O)NH-CH-[(S)-4-OH-benzil]- CH ₂ OH	(E)-3-F-benzilideno
H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-benzil)- CO ₂ CH ₃	(E)-3-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-CH-[(S)-4-OH-benzil]- CH ₂ OH	(E)-3-Cl-benzilideno
H	C(O)NH-(R-CH)(4-F-benzil)- CO ₂ CH ₃	(E)-4-Cl-benzilideno
CH ₃	C(O)NH-(R-CH)(4-F-benzil)- CO ₂ CH ₃	(E)-3-F-benzilideno

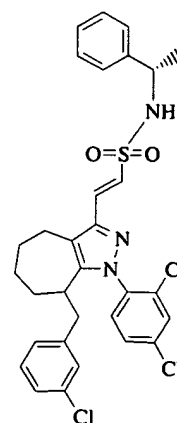
Compostos de Fórmula(I) e formas farmaceuticamente aceitáveis destes incluem aquelas seleccionadas de :



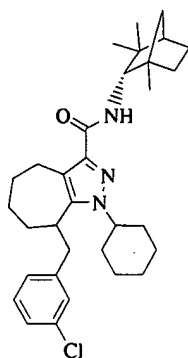
Composto 1



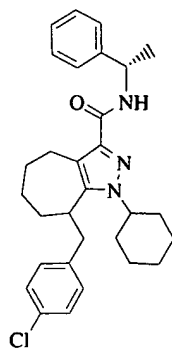
Composto 2



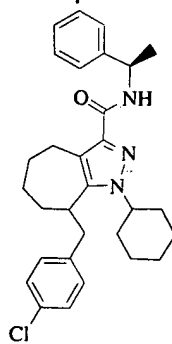
Composto 3



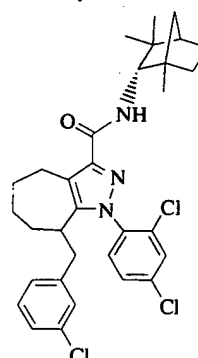
Composto 4



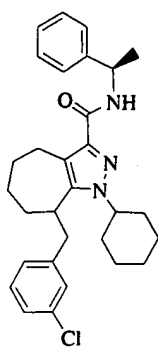
Composto 5



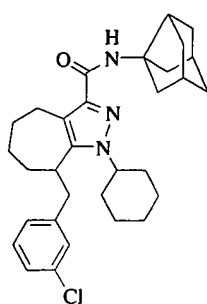
Composto 6



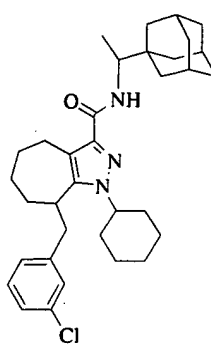
Composto 7



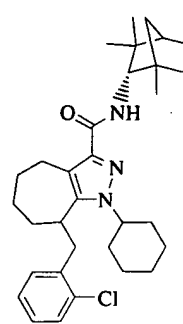
Composto 8



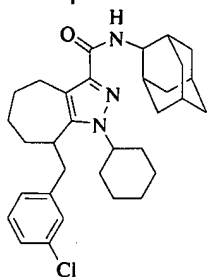
Composto 9



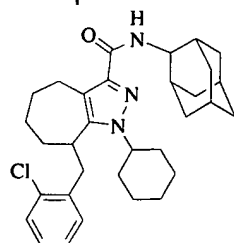
Composto 10



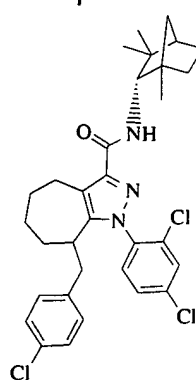
Composto 11



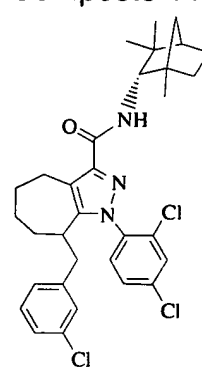
Composto 12



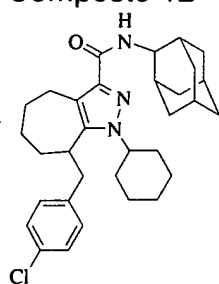
Composto 13



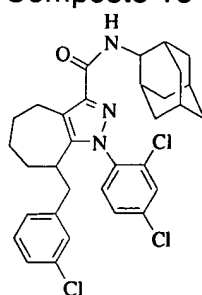
Composto 14



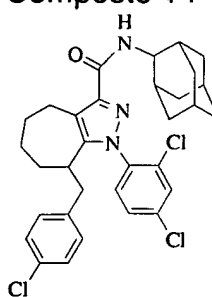
Composto 15



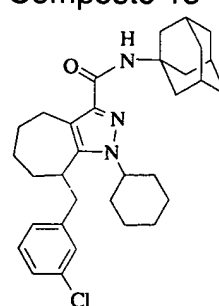
Composto 16



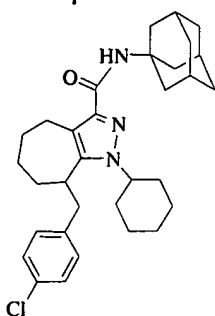
Composto 17



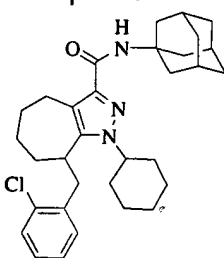
Composto 18



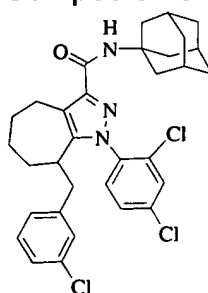
Composto 19



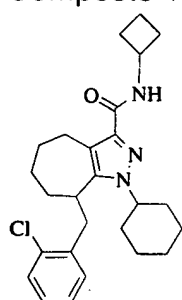
Composto 20



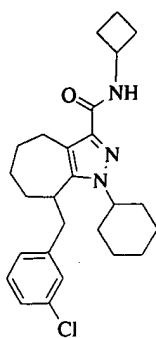
Composto 21



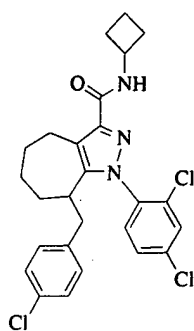
Composto 22



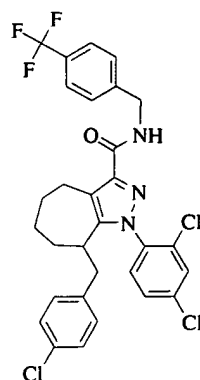
Composto 23



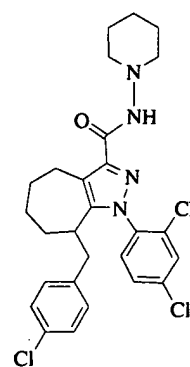
Composto 24



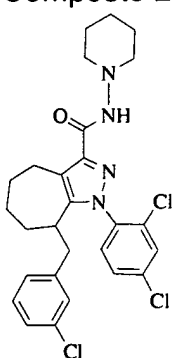
Composto 25



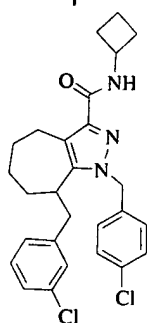
Composto 26



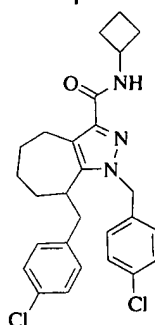
Composto 27



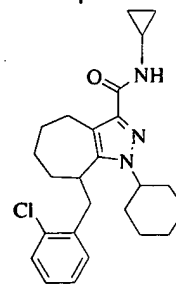
Composto 28



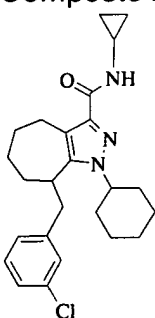
Composto 29



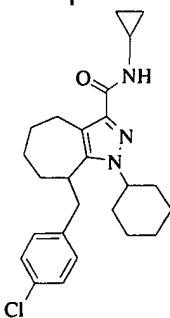
Composto 30



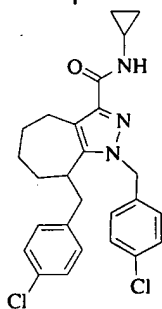
Composto 31



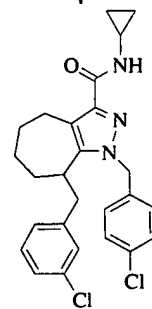
Composto 32



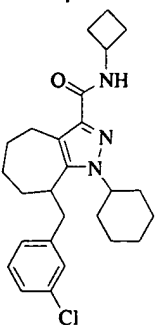
Composto 33



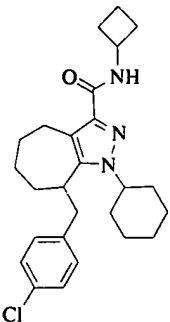
Composto 34



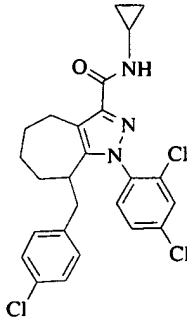
Composto 35



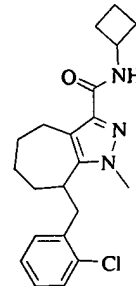
Composto 36



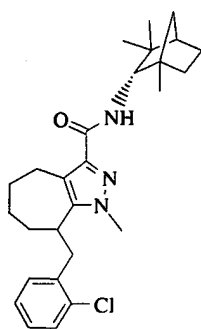
Composto 37



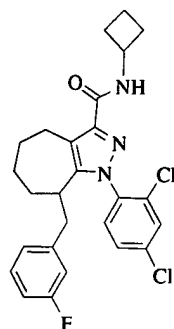
Composto 38



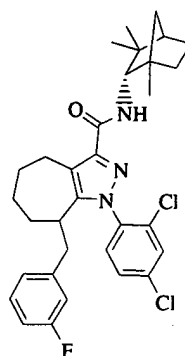
Composto 39



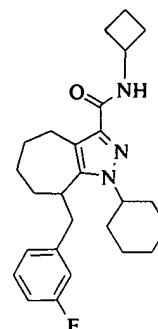
Composto 40



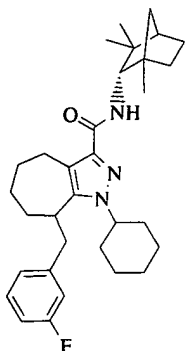
Composto 41



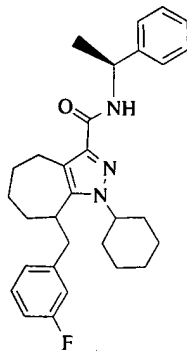
Composto 42



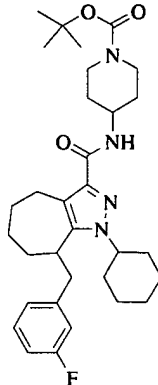
Composto 43



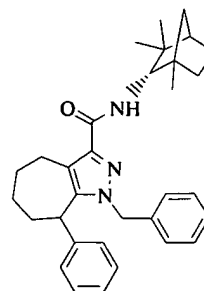
Composto 44



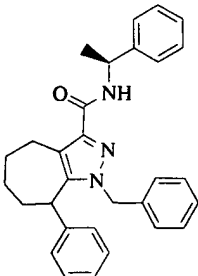
Composto 45



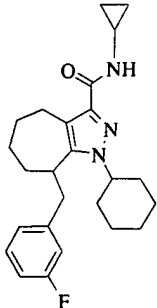
Composto 46



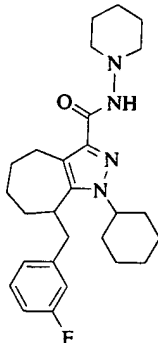
Composto 47



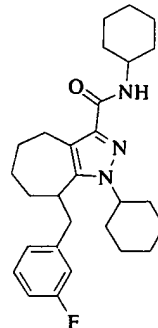
Composto 48



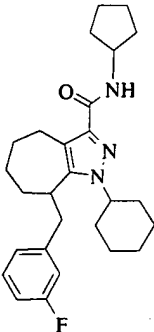
Composto 49



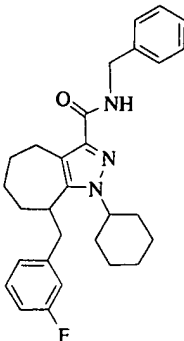
Composto 50



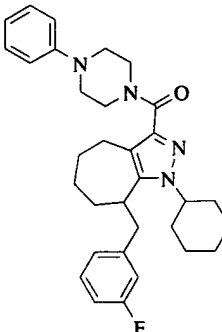
Composto 51



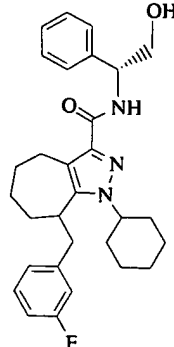
Composto 52



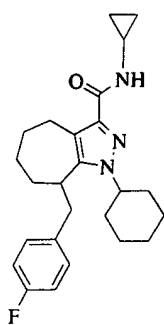
Composto 53



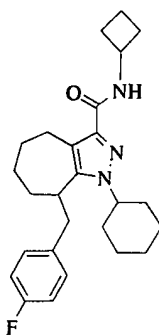
Composto 54



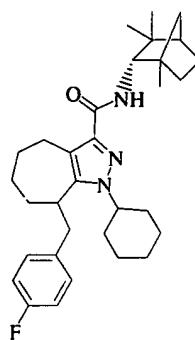
Composto 55



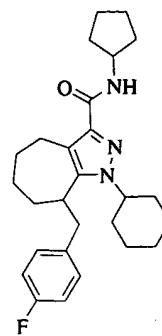
Composto 56



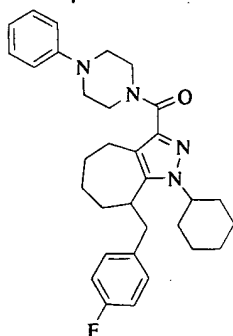
Composto 57



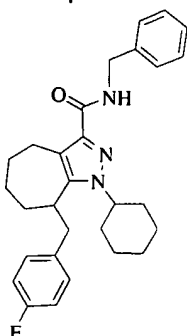
Composto 58



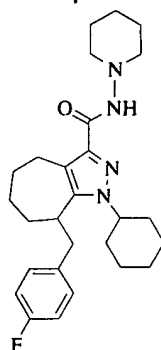
Composto 59



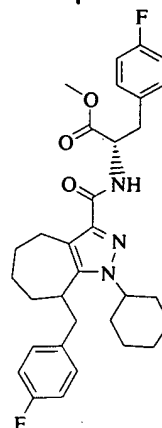
Composto 60



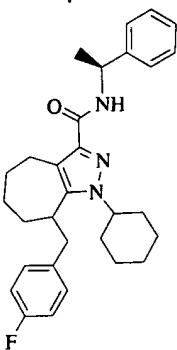
Composto 61



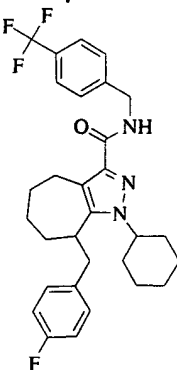
Composto 62



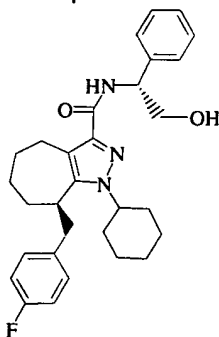
Composto 63



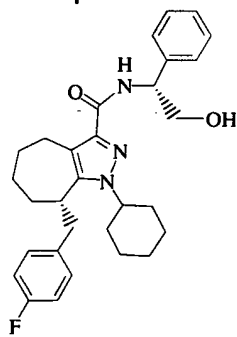
Composto 64



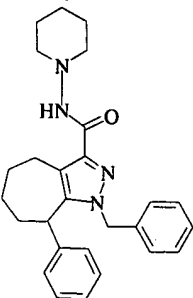
Composto 65



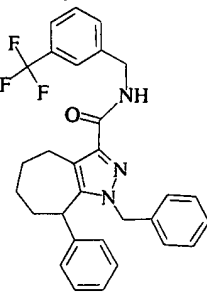
Composto 66



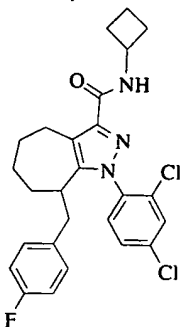
Composto 67



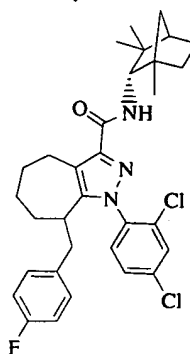
Composto 68



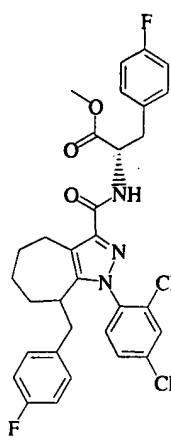
Composto 69



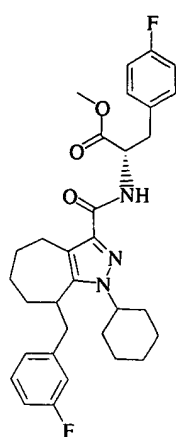
Composto 70



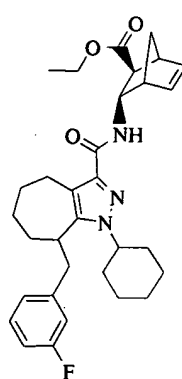
Composto 71



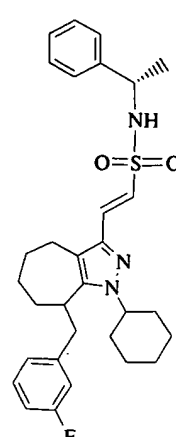
Composto 72



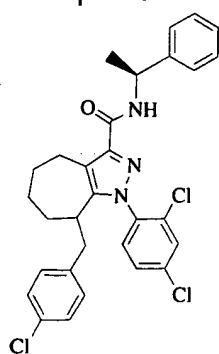
Composto 73



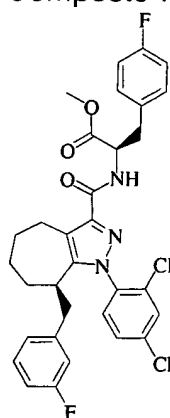
Composto 74



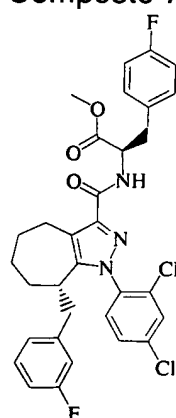
Composto 75



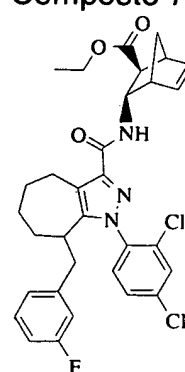
Composto 76



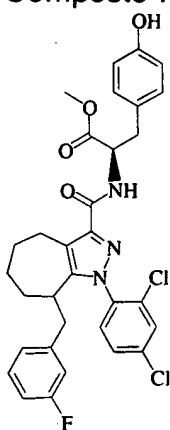
Composto 77



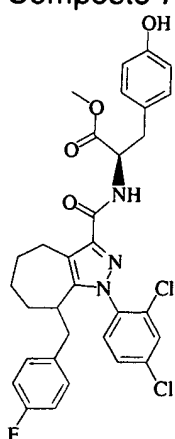
Composto 78



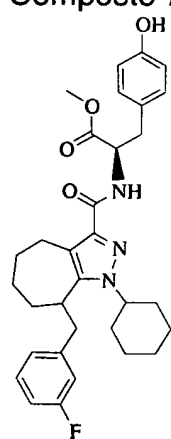
Composto 79



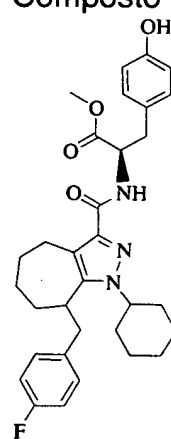
Composto 80



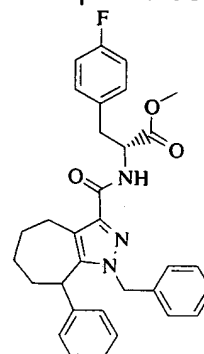
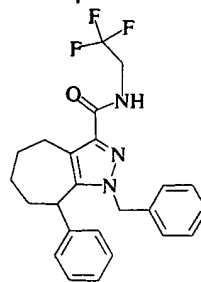
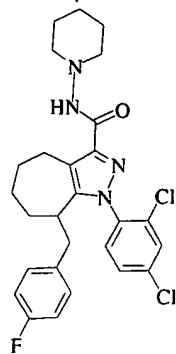
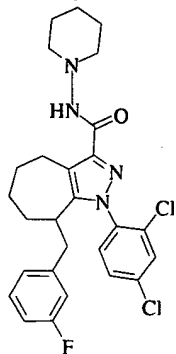
Composto 81



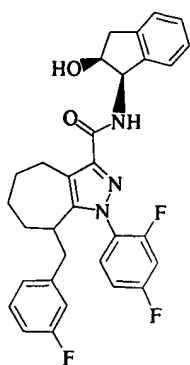
Composto 82



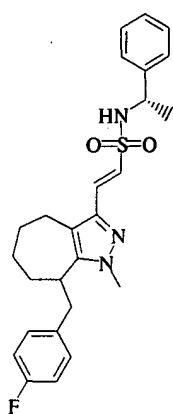
Composto 83



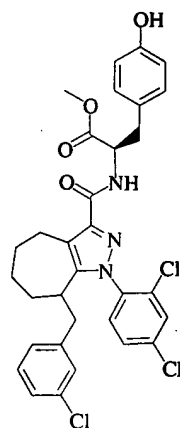
O=C1C(=N2C(C1)C3CCCCC3N2C4CCCCC4)C(=O)N5CCCCO5O=C1C(=NN(C1)C2CCCCC2)C(=O)N3CCCCO3Cc4ccccc4FO=C1N=C2C(=N1)N(C2Cc3ccccc3F)C4=CC=C(C=C4)ClC[C@H](c1ccccc1)NS(=O)(=O)/C=C/c2nc3c(c2)C4CCCCC4Cc5ccccc5F3c6ccc(F)cc6C[C@H](C1CCCCC1)NS(=O)(=O)C=Cc2nn(Cc3ccccc3F)c4ccccc24C[C@H](c1ccccc1)NS(=O)(=O)/C=C/c2c[nH]c3c2CCCCC3Cc4ccc(F)cc4C12CCC3C(C1)C(C2)C4C3C(C4)C5C(C6C5C(C7C6)C(F)C(F)C7)N(C8C(C9C8CC(C9)C(F)C(F)C8)C10C(C3)C(C10)C(C11C(C12)C(C11)C(C12)C(C13C(C14)C(C13)C(C14)C(C15C(C16)C(C15)C(C16)C(C17C(C18)C(C17)C(C18)C(C19C(C20)C(C19)C(C20)C(C21C(C22)C(C21)C(C22)C(C23C(C24)C(C23)C(C24)C(C25C(C26)C(C25)C(C26)C(C27C(C28)C(C27)C(C28)C(C29C(C30)C(C29)C(C30)C(C31C(C32)C(C31)C(C32)C(C33C(C34)C(C33)C(C34)C(C35C(C36)C(C35)C(C36)C(C37C(C38)C(C37)C(C38)C(C39C(C40)C(C39)C(C40)C(C41C(C42)C(C41)C(C42)C(C43C(C44)C(C43)C(C44)C(C45C(C46)C(C45)C(C46)C(C47C(C48)C(C47)C(C48)C(C49C(C50)C(C49)C(C50)C(C51C(C52)C(C51)C(C52)C(C53C(C54)C(C53)C(C54)C(C55C(C56)C(C55)C(C56)C(C57C(C58)C(C57)C(C58)C(C59C(C60)C(C59)C(C60)C(C61C(C62)C(C61)C(C62)C(C63C(C64)C(C63)C(C64)C(C65C(C66)C(C65)C(C66)C(C67C(C68)C(C67)C(C68)C(C69C(C70)C(C69)C(C70)C(C71C(C72)C(C71)C(C72)C(C73C(C74)C(C73)C(C74)C(C75C(C76)C(C75)C(C76)C(C77C(C78)C(C77)C(C78)C(C79C(C80)C(C79)C(C80)C(C81C(C82)C(C81)C(C82)C(C83C(C84)C(C83)C(C84)C(C85C(C86)C(C85)C(C86)C(C87C(C88)C(C87)C(C88)C(C89C(C90)C(C89)C(C90)C(C91C(C92)C(C91)C(C92)C(C93C(C94)C(C93)C(C94)C(C95C(C96)C(C95)C(C96)C(C97C(C98)C(C97)C(C98)C(C99C(C100)C(C99)C(C100)C(C101C(C102)C(C101)C(C102)C(C103C(C104)C(C103)C(C104)C(C105C(C106)C(C105)C(C106)C(C107C(C108)C(C107)C(C108)C(C109C(C110)C(C109)C(C110)C(C111C(C112)C(C111)C(C112)C(C113C(C114)C(C113)C(C114)C(C115C(C116)C(C115)C(C116)C(C117C(C118)C(C117)C(C118)C(C119C(C120)C(C119)C(C120)C(C121C(C122)C(C121)C(C122)C(C123C(C124)C(C123)C(C124)C(C125C(C126)C(C125)C(C126)C(C127C(C128)C(C127)C(C128)C(C129C(C130)C(C129)C(C130)C(C131C(C132)C(C131)C(C132)C(C133C(C134)C(C133)C(C134)C(C135C(C136)C(C135)C(C136)C(C137C(C138)C(C137)C(C138)C(C139C(C140)C(C139)C(C140)C(C141C(C142)C(C141)C(C142)C(C143C(C144)C(C143)C(C144)C(C145C(C146)C(C145)C(C146)C(C147C(C148)C(C147)C(C148)C(C149C(C150)C(C149)C(C150)C(C151C(C152)C(C151)C(C152)C(C153C(C154)C(C153)C(C154)C(C155C(C156)C(C155)C(C156)C(C157C(C158)C(C157)C(C158)C(C159C(C160)C(C159)C(C160)C(C161C(C162)C(C161)C(C162)C(C163C(C164)C(C163)C(C164)C(C165C(C166)C(C165)C(C166)C(C167C(C168)C(C167)C(C168)C(C169C(C170)C(C169)C(C170)C(C171C(C172)C(C171)C(C172)C(C173C(C174)C(C173)C(C174)C(C175C(C176)C(C175)C(C176)C(C177C(C178)C(C177)C(C178)C(C179C(C180)C(C179)C(C180)C(C181C(C182)C(C181)C(C182)C(C183C(C184)C(C183)C(C184)C(C185C(C186)C(C185)C(C186)C(C187C(C188)C(C187)C(C188)C(C189C(C190)C(C189)C(C190)C(C191C(C192)C(C191)C(C192)C(C193C(C194)C(C193)C(C194)C(C195C(C196)C(C195)C(C196)C(C197C(C198)C(C197)C(C198)C(C199C(C200)C(C199)C(C200)C(C201C(C202)C(C201)C(C202)C(C203C(C204)C(C203)C(C204)C(C205C(C206)C(C205)C(C206)C(C207C(C208)C(C207)C(C208)C(C209C(C210)C(C209)C(C210)C(C211C(C212)C(C211)C(C212)C(C213C(C214)C(C213)C(C214)C(C215C(C216)C(C215)C(C216)C(C217C(C218)C(C217)C(C218)C(C219C(C220)C(C219)C(C220)C(C221C(C222)C(C221)C(C222)C(C223C(C224)C(C223)C(C224)C(C225C(C226)C(C225)C(C226)C(C227C(C228)C(C227)C(C228)C(C229C(C230)C(C229)C(C230)C(C231C(C232)C(C231)C(C232)C(C233C(C234)C(C233)C(C234)C(C235C(C236)C(C235)C(C236)C(C237C(C238)C(C237)C(C238)C(C239C(C240)C(C239)C(C240)C(C241C(C242)C(C241)C(C242)C(C243C(C244)C(C243)C(C244)C(C245C(C246)C(C245)C(C246)C(C247C(C248)C(C247)C(C248)C(C249C(C250)C(C249)C(C250)C(C251C(C252)C(C251)C(C252)C(C253C(C254)C(C253)C(C254)C(C255C(C256)C(C255)C(C256)C(C257C(C258)C(C257)C(C258)C(C259C(C260)C(C259)C(C260)C(C261C(C262)C(C261)C(C262)C(C263C(C264)C(C263)C(C264)C(C265C(C266)C(C265)C(C266)C(C267C(C268)C(C267)C(C268)C(C269C(C270)C(C269)C(C270)C(C271C(C272)C(C271)C(C272)C(C273C(C274)C(C273)C(C274)C(C275C(C276)C(C275)C(C276)C(C277C(C278)C(C277)C(C278)C(C279C(C280)C(C279)C(C280)C(C281C(C282)C(C281)C(C282)C(C283C(C284)C(C283)C(C284)C(C285C(C286)C(C285)C(C286)C(C287C(C288)C(C287)C(C288)C(C289C(C290)C(C289)C(C290)C(C291C(C292)C(C291)C(C292)C(C293C(C294)C(C293)C(C294)C(C295C(C296)C(C295)C(C296)C(C297C(C298)C(C297)C(C298)C(C299C(C300)C(C299)C(C300)C(C301C(C302)C(C301)C(C302)C(C303C(C304)C(C303)C(C304)C(C305C(C306)C(C305)C(C306)C(C307C(C308)C(C307)C(C308)C(C309C(C310)C(C309)C(C310)C(C311C(C312)C(C311)C(C312)C(C313C(C314)C(C313)C(C314)C(C315C(C316)C(C315)C(C316)C(C317C(C318)C(C317)C(C318)C(C319C(C320)C(C319)C(C320)C(C321C(C322)C(C321)C(C322)C(C323C(C324)C(C323)C(C324)C(C325C(C326)C(C325)C(C326)C(C327C(C328)C(C327)C(C328)C(C329C(C330)C(C329)C(C330)C(C331C(C332)C(C331)C(C332)C(C333C(C334)C(C333)C(C334)C(C335C(C336)C(C335)C(C336)C(C337C(C338)C(C337)C(C338)C(C339C(C340)C(C339)C(C340)C(C341C(C342)C(C341)C(C342)C(C343C(C344)C(C343)C(C344)C(C345C(C346)C(C345)C(C346)C(C347C(C348)C(C347)C(C348)C(C349C(C350)C(C349)C(C350)C(C351C(C352)C(C351)C(C352)C(C353C(C354)C(C353)C(C354)C(C355C(C356)C(C355)C(C356)C(C357C(C358)C(C357)C(C358)C(C359C(C360)C(C359)C(C360)C(C361C(C362)C(C361)C(C362)C(C363C(C364)C(C363)C(C364)C(C365C(C366)C(C365)C(C366)C(C367C(C368)C(C367)C(C368)C(C369C(C370)C(C369)C(C370)C(C371C(C372)C(C371)C(C372)C(C373C(C374)C(C373)C(C374)C(C375C(C376CCOC12C=CC(=C1)C3C2C(=C3)C(=O)N[C@@H]4C(=O)C(=C5C4C(=C(C=C5)C(=O)N6C(=C7C(=C(C=C7)C(F)=CC(F)=C6)CC8C(=CC(=CC=C8)C(F)=C)C9C(=CC(=CC=C9)C(F)=C)C)C)C)C



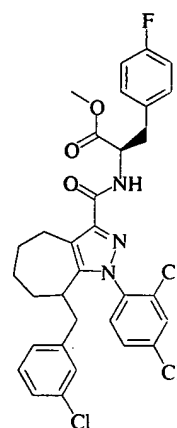
Composto 100



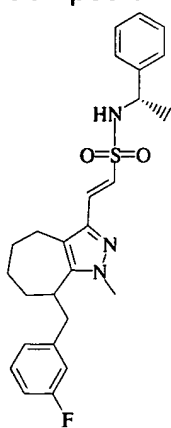
Composto 101



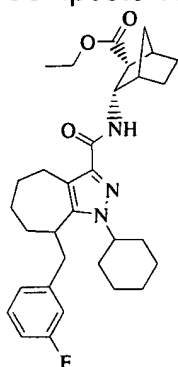
Composto 102



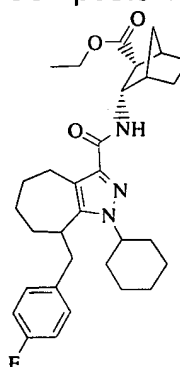
Composto 103



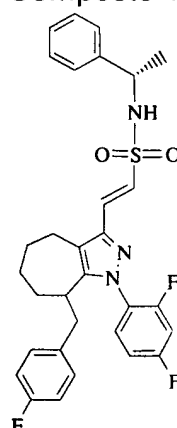
Composto 104



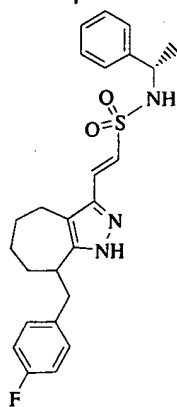
Composto 105



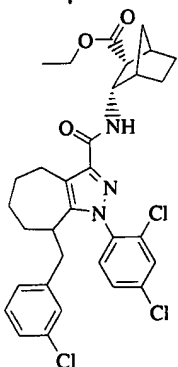
Composto 106



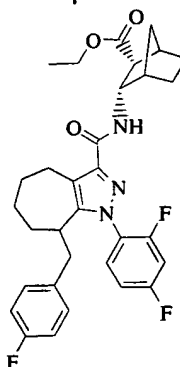
Composto 107



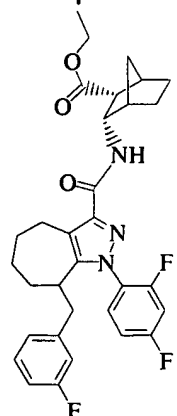
Composto 108



Composto 109

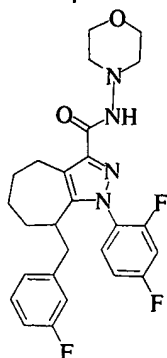


Composto 110

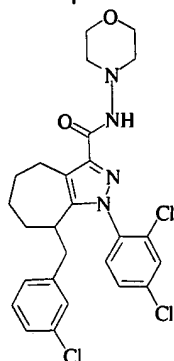


Composto 111

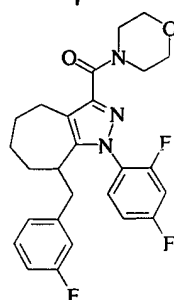
Composto 112



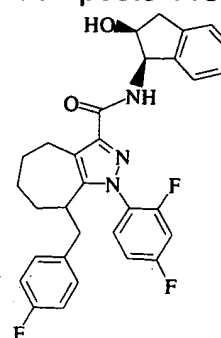
Composto 113



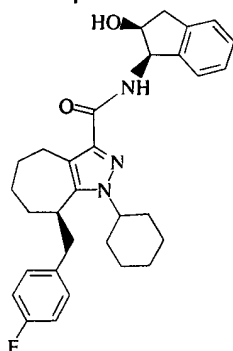
Composto 114



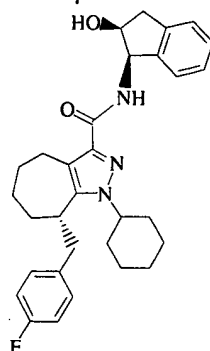
Composto 115



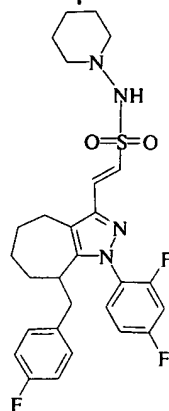
Composto 116



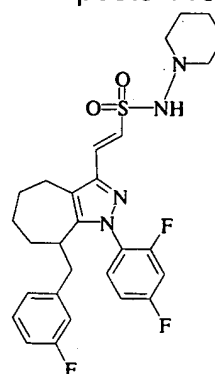
Composto 117



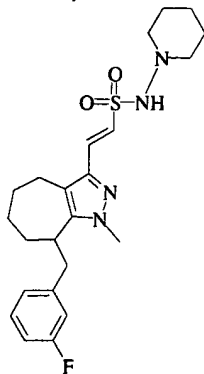
Composto 118



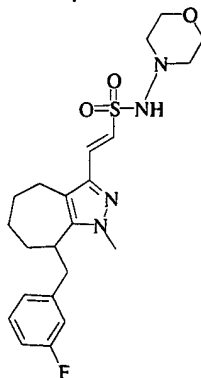
Composto 119



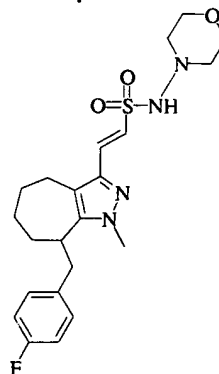
Composto 120



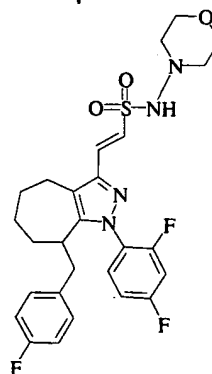
Composto 121



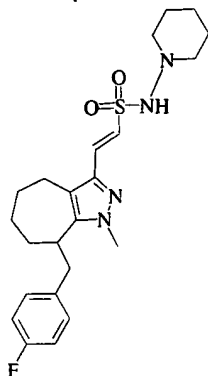
Composto 122



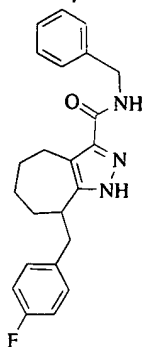
Composto 123



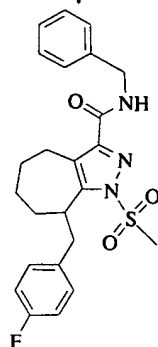
Composto 124



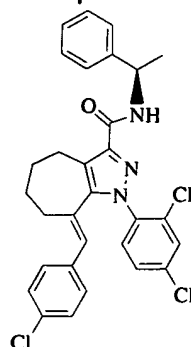
Composto 125



Composto 126



Composto 127

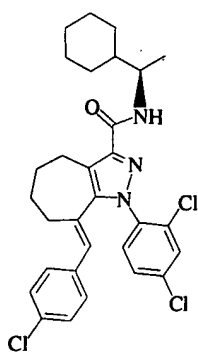


Composto 128

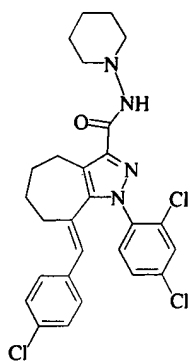
Composto 129

Composto 130

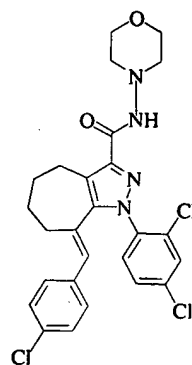
Composto 131



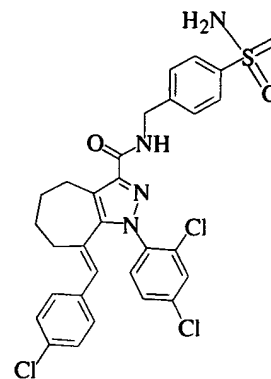
Composto 132



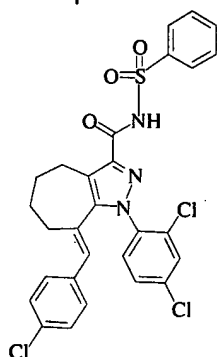
Composto 133



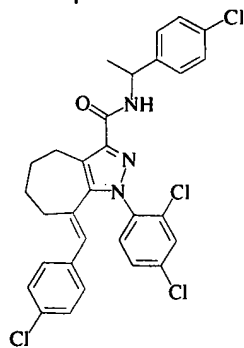
Composto 134



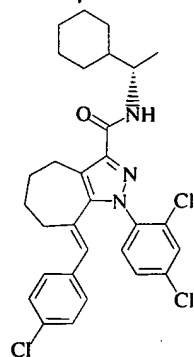
Composto 135



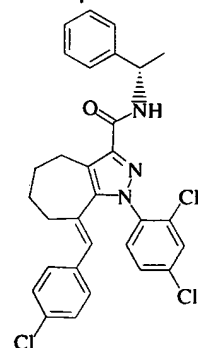
Composto 136



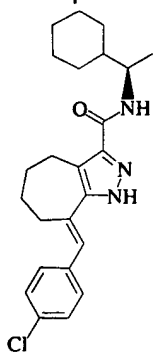
Composto 137



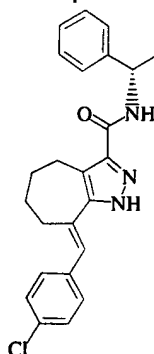
Composto 138



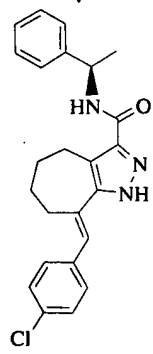
Composto 139



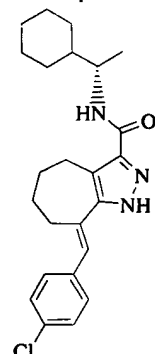
Composto 140



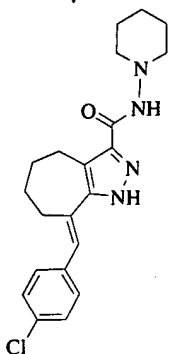
Composto 141



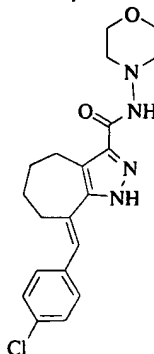
Composto 142



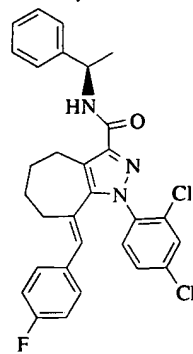
Composto 143



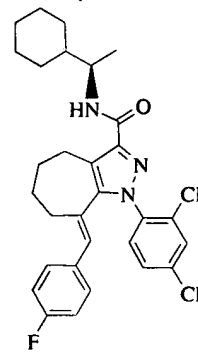
Composto 144



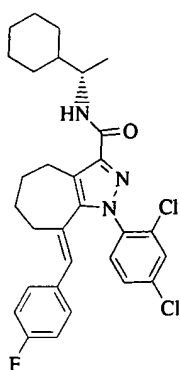
Composto 145



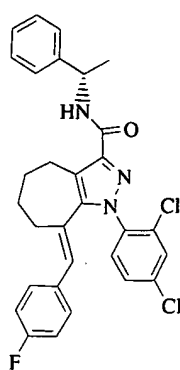
Composto 146



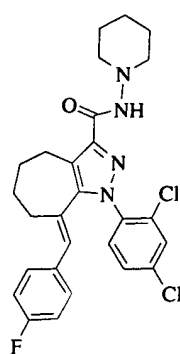
Composto 147



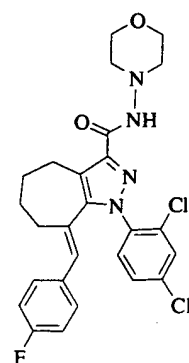
Composto 148



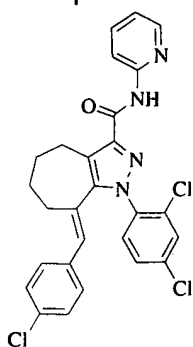
Composto 149



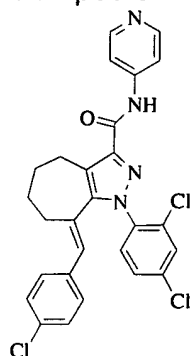
Composto 150



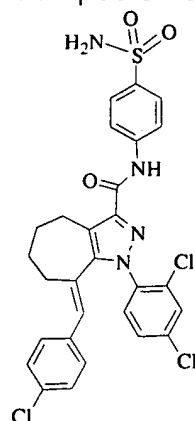
Composto 151



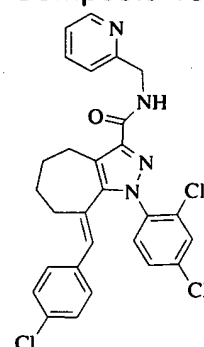
Composto 152



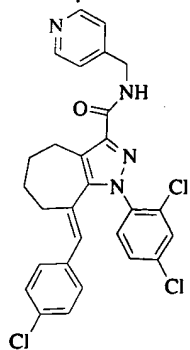
Composto 153



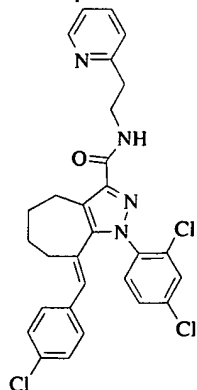
Composto 154



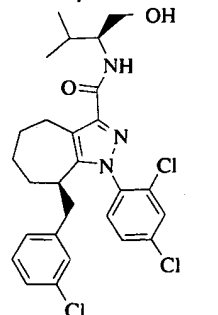
Composto 155



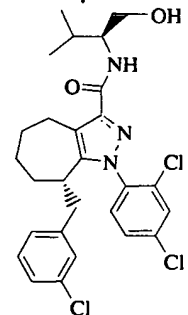
Composto 156



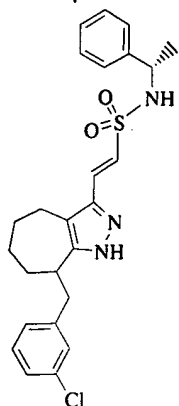
Composto 157



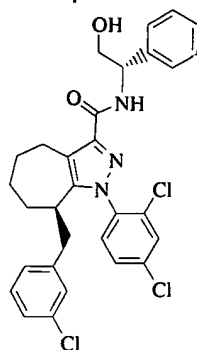
Composto 158



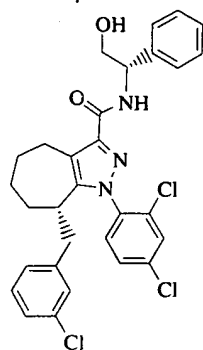
Composto 159



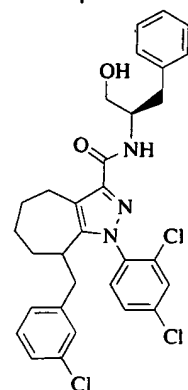
Composto 160



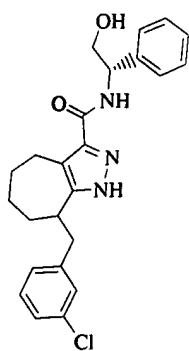
Composto 161



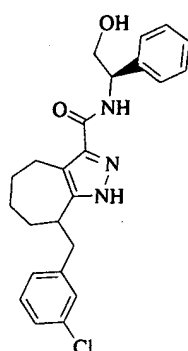
Composto 162



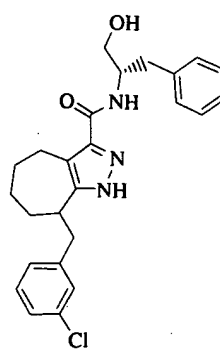
Composto 163



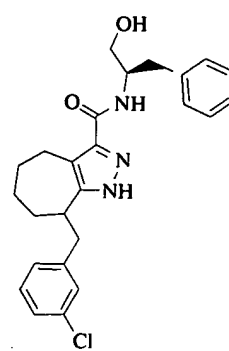
Composto 164



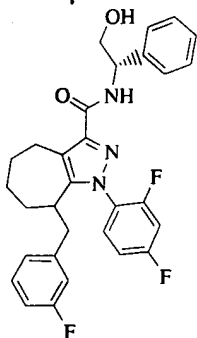
Composto 165



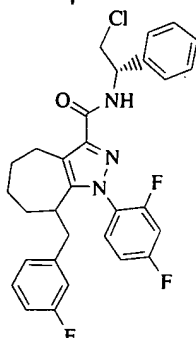
Composto 166



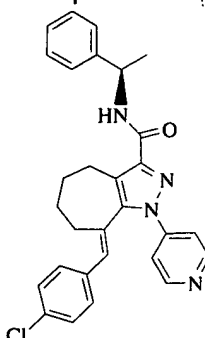
Composto 167



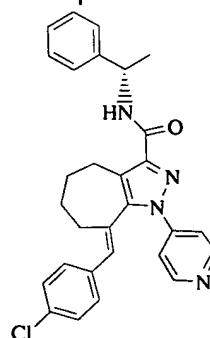
Composto 168



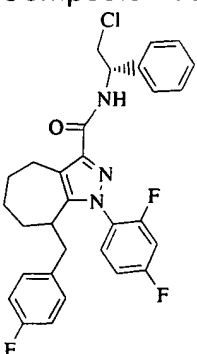
Composto 169



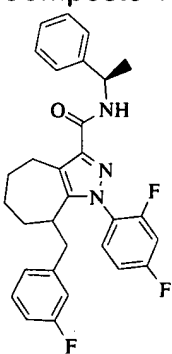
Composto 170



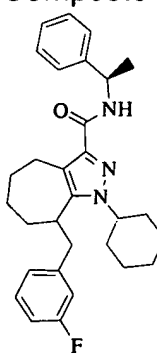
Composto 171



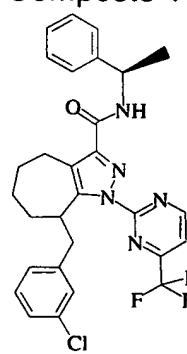
Composto 172



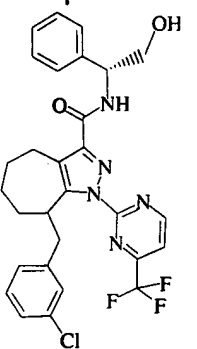
Composto 173



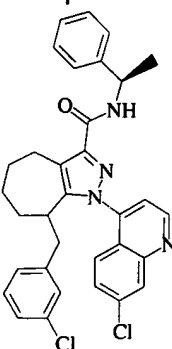
Composto 174



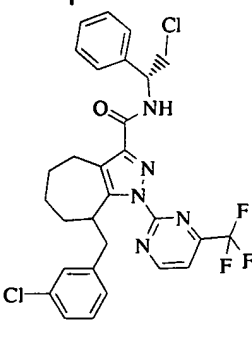
Composto 175



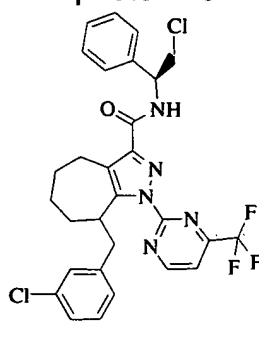
Composto 176



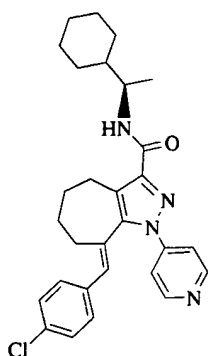
Composto 177



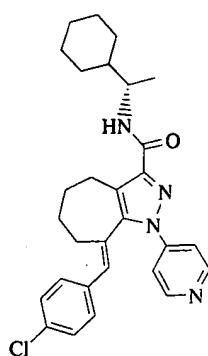
Composto 178



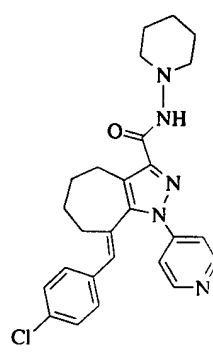
Composto 179



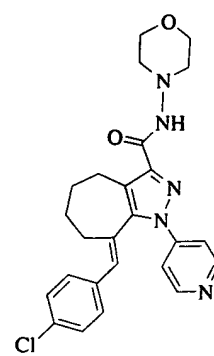
Composto 180



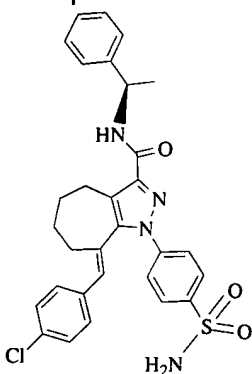
Composto 181



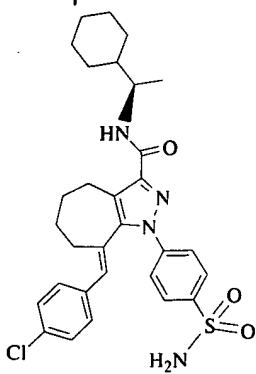
Composto 182



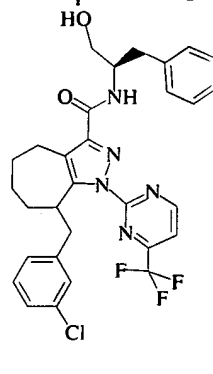
Composto 183



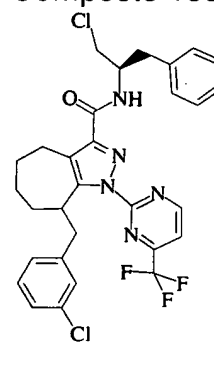
Composto 184



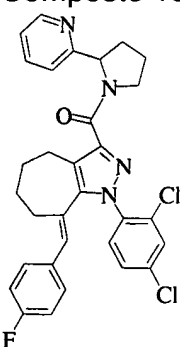
Composto 185



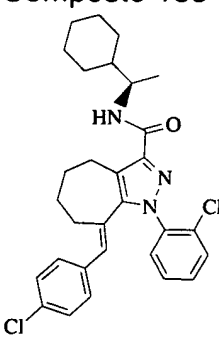
Composto 186



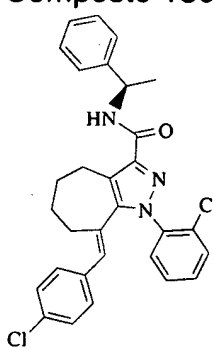
Composto 187



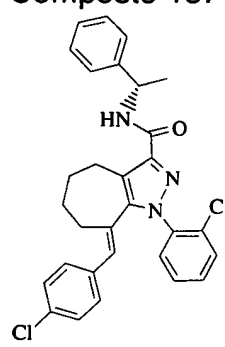
Composto 188



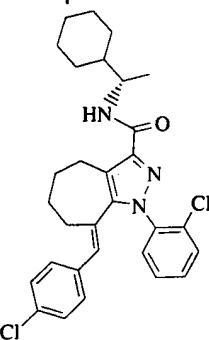
Composto 189



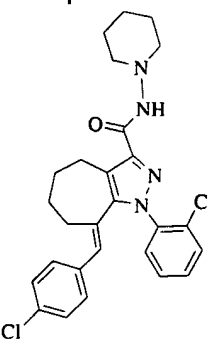
Composto 190



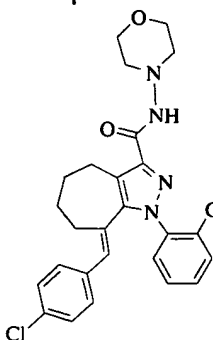
Composto 191



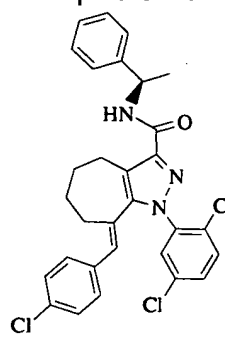
Composto 192



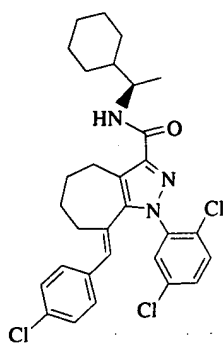
Composto 193



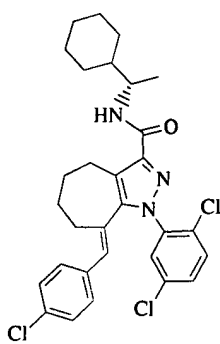
Composto 194



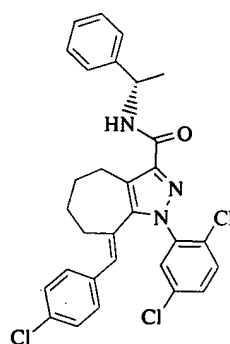
Composto 195



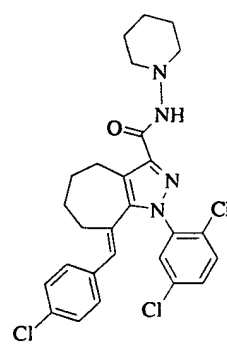
Composto 196



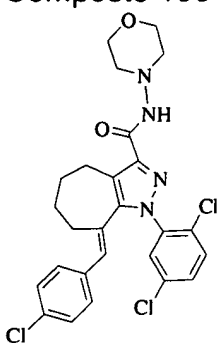
Composto 197



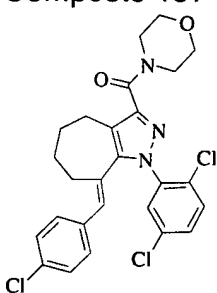
Composto 198



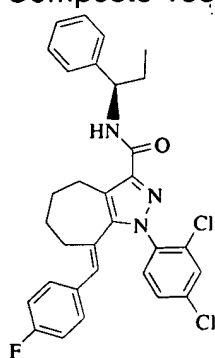
Composto 199



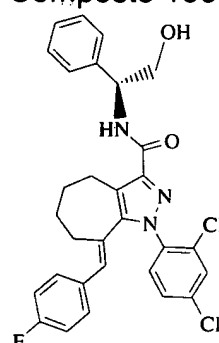
Composto 200



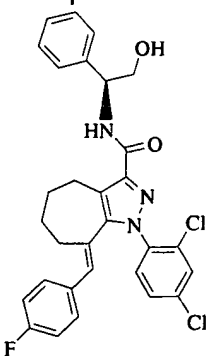
Composto 201



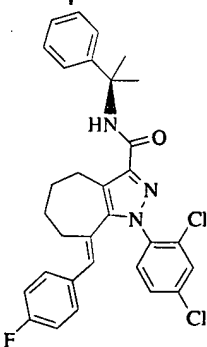
Composto 202



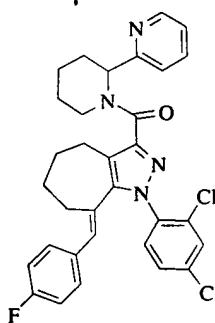
Composto 203



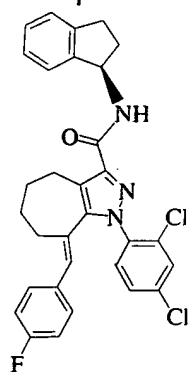
Composto 204



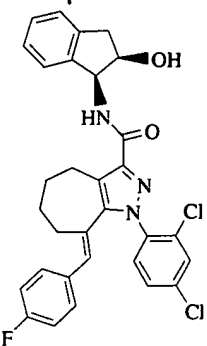
Composto 205



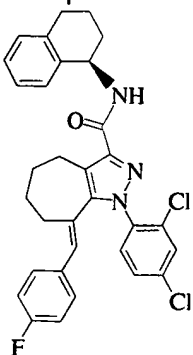
Composto 206



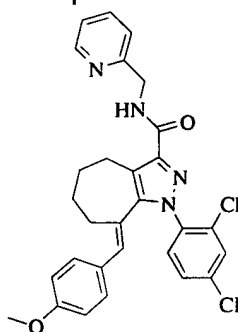
Composto 207



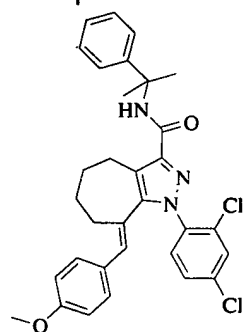
Composto 208



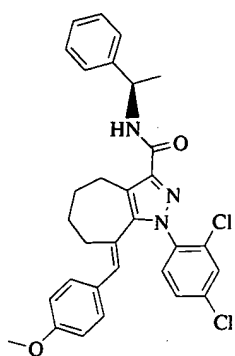
Composto 209



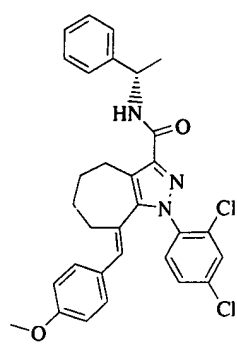
Composto 210



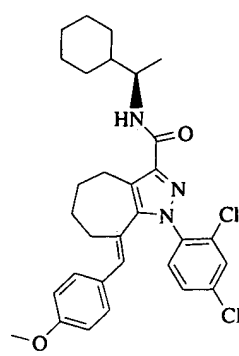
Composto 211



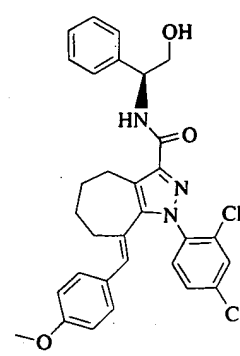
Composto 212



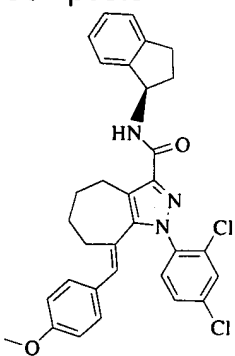
Composto 213



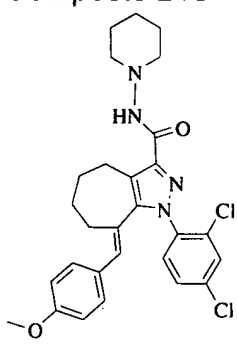
Composto 214



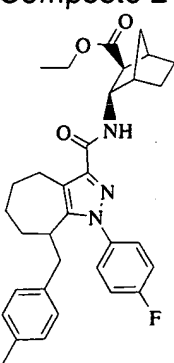
Composto 215



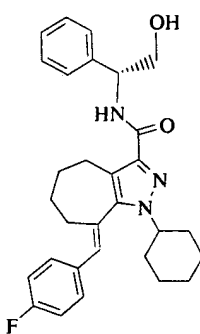
Composto 216



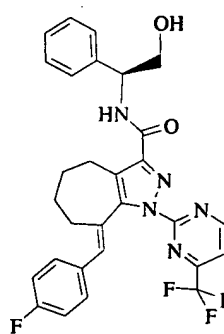
Composto 217



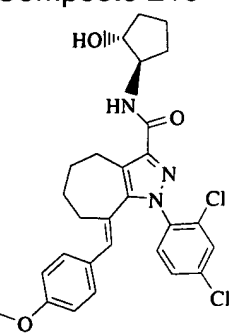
Composto 218



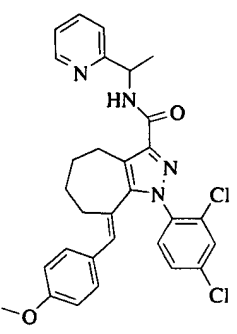
Composto 219



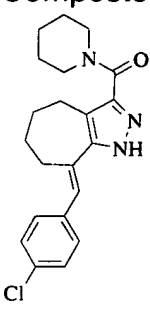
Composto 220



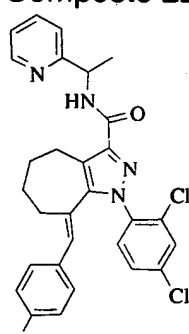
Composto 221



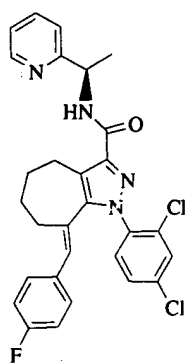
Composto 222



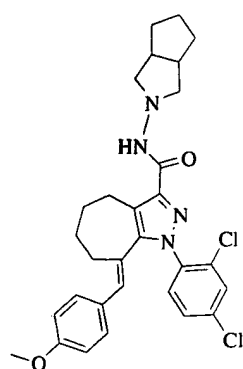
Composto 223



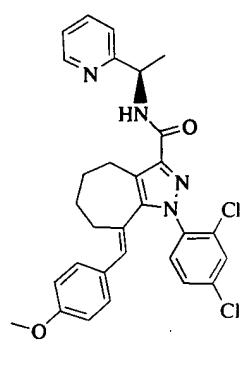
Composto 224



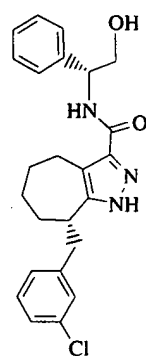
Composto 225



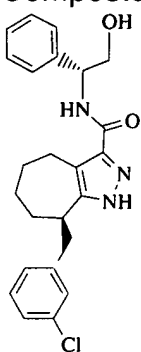
Composto 226



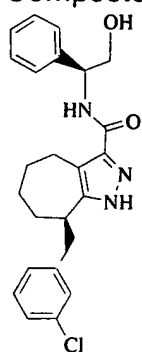
Composto 227



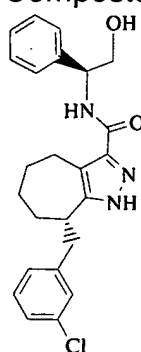
Composto 228



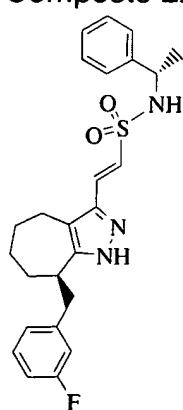
Composto 229



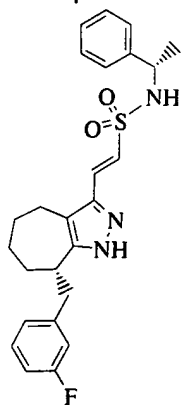
Composto 230



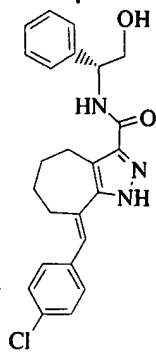
Composto 231



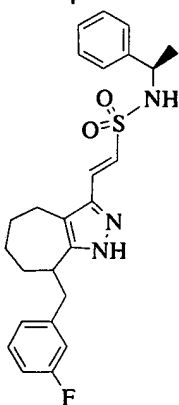
Composto 232



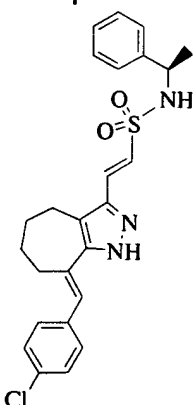
Composto 233



Composto 234

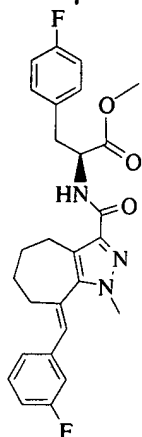


Composto 235

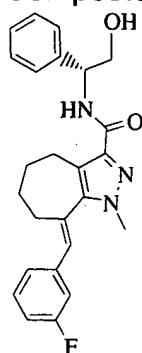


Composto 236

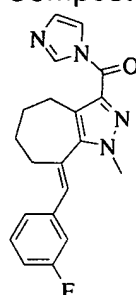
Composto 237



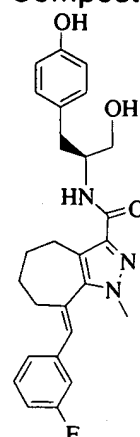
Composto 238



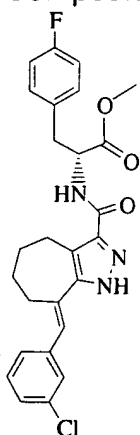
Composto 239



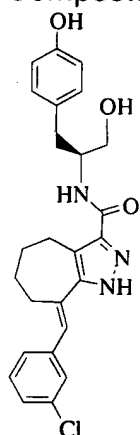
Composto 240



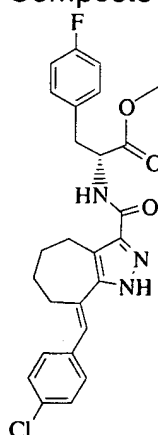
Composto 241



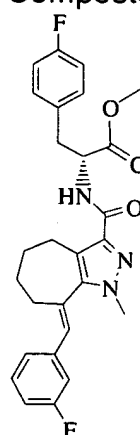
Composto 242



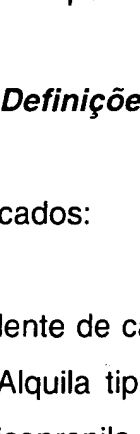
Composto 243



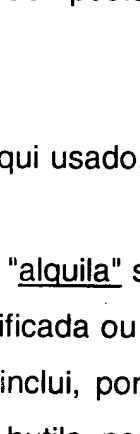
Composto 244



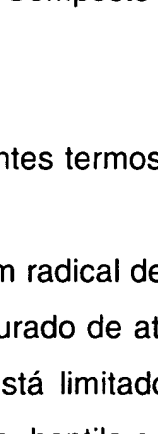
Composto 245



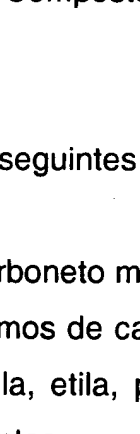
Composto 246



Composto 247



Composto 248



Definições

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

O termo "alquila" significa um radical de hidrocarboneto monovalente de cadeia ramificada ou linear saturado de até 10 átomos de carbono. Alquila tipicamente inclui, porém não está limitado a, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, t-butila, pentila, hexila, heptila e semelhantes.

O termo "alquila inferior" significa um radical alquila de até 4 átomos de carbono. O ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo de carbono de alquila ou alquila inferior e, quando também substituídas, as variáveis de substituinte podem ser colocadas sobre qualquer átomo de carbono.

O termo "alquileno" significa um grupo de ligação de hidrocarbo-

neto monovalente de cadeia ramificada ou linear saturado de até 10 átomos de carbono, pelo qual o grupo de ligação é derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio cada de dois átomos de carbono. Alquileno tipicamente inclui, porém não está limitado a, metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, t-butileno, pentileno, hexileno, heptileno e semelhantes. O termo "alquileno inferior" significa um grupo de ligação de alquileno de até 4 átomos de carbono. O ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo de carbono de alquileno ou alquileno inferior e, quando também substituídas, as variáveis de substituinte podem ser colocadas sobre qualquer átomo de carbono.

O termo "alquilideno" significa um grupo de ligação de alquileno de 1 a 10 átomos de carbono tendo pelo menos uma ligação dupla formada entre dois átomos de carbono adjacentes, onde a ligação dupla é derivada pela remoção de um átomo de hidrogênio cada qual dos dois átomos de carbono. Os átomos podem ser orientados em torno da ligação dupla ou na conformação *cis* (E) ou *trans* (Z). Alquilideno tipicamente inclui, porém não está limitado a, metilideno, vinilideno, propilideno, iso-propilideno, metalideno, alilideno (2-propenilideno), crotileno (2-butenileno), prenileno (3-metil-2-butenileno) e semelhantes. O termo "alquilideno inferior" significa um radical ou grupo de ligação de 1 a 4 átomos de carbono. O ponto de ligação pode ser sobre qualquer átomo de carbono de alquilideno ou alquilideno inferior e, quando também substituídas, as variáveis de substituinte podem ser colocadas sobre qualquer átomo de carbono.

O termo "alcóxi" significa um radical alquila, alquileno ou alquilideno de até 10 átomos de carbono ligados por meio de um átomo de oxigênio, pelo qual o ponto de ligação é formado pela remoção do átomo de hidrogênio de um substituinte de hidróxido sobre um radical origem.

O termo "alcóxi inferior" significa um radical alquila, alquileno ou alquilideno de até 4 átomos de carbono. Alcóxi inferior tipicamente inclui, porém não está limitado a, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi e semelhantes. Quando também substituídas, as variáveis de substituinte podem ser colocadas sobre qualquer átomo de carbono de alcóxi.

O termo "cicloalquila" significa um radical de sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico, policíclico ou em ponte saturado ou parcialmente insaturado, ou grupo de ligação. Um anel de 3 a 20 átomos de carbono pode ser designado por C₃₋₂₀ cicloalquila; um anel de 3 a 12 átomos de carbono pode ser designado por C₃₋₁₂ cicloalquila, um anel de 3 a 8 átomos de carbono pode ser designado por C₃₋₈ cicloalquila e semelhantes.

Cicloalquila tipicamente inclui, porém não está 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-5*H*-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-1*H*-indenila, octaidro-2,5-metano-pentalenila (também referido como hexaidro-2,5-metano-pentalenila) e semelhantes. Quando também substituídas, as variáveis de substituinte podem ser colocadas sobre qualquer átomo de carbono de anel.

O termo "heterociclila" significa um radical de sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico, policíclico ou em ponte saturado, parcialmente insaturado ou insaturado ou grupo de ligação, onde pelo menos um átomo de carbono de anel foi substituído com um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, O ou S. Um sistema de anel de heterociclila também inclui um sistema de anel tendo até 4 membros de anel de átomo de nitrogênio ou um sistema de anel tendo de 0 a 3 membros de anel de átomo de nitrogênio e 1 membro de anel de átomo de oxigênio ou enxofre. Quando permitido por valências disponíveis, até dois membros de anel adjacentes podem ser um heteroátomo, onde um heteroátomo é nitrogênio e o outro é selecionado de N, O ou S. Um radical heterociclila é derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de anel de carbono ou nitrogênio único. Um grupo de ligação de heterociclila é derivado pela remoção de dois átomos de hidrogênio cada qual de átomos de anel de carbono ou nitrogênio.

Heterociclila tipicamente inclui, porém não está limitado a, furila,

tienila, 2H-pirrol, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, pirrolidinila, pirrolila, 1,3-dioxolanila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, 2-imidazolinila (também referido como 4,5-diidro-1*H*-imidazolil), imidazolidinila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, tetrazolila, 2*H*-pirano, 4*H*-pirano, piridinila, piperidinila, 1,4-dioxanila, morfolinila, 1,4-ditianila, thiomorfolinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piperazinila, azepanila, indolizinila, indolila, isoindolila, 3*H*-indolila, indolinila, benzo[*b*]furila, benzo[*b*]tienila, 1*H*-indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, purinila, 4*H*-quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, cinnolinila, ftalzinila, quinazolinila, quinoxalinila, 1,8-naftiridinila, pteridinila, quinuclidinila, hexaidro-1,4-diazepinila, 1,3-benzodioxolila (também conhecido como 1,3-metilenodioxifenila), 2,3-diidro-1,4-benzodioxinila (também conhecido como 1,4-etilenodioxifenila), benzo-diidro-furila, benzo-tetraidro-piranila, benzo-diidro-tienila, 5,6,7,8-tetraidro-4*H*-ciclohepta(*b*)tienila, 5,6,7-triidro-4*H*-ciclohexa(*b*)tienila, 5,6-diidro-4*H*-ciclopenta(*b*)tienila, hexaidro-ciclopenta[*c*]pirrolila, 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]heptila e semelhantes.

O termo "arila" significa um radical de sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou policíclico π elétron conjugado, insaturado ou grupo de ligação de 6, 9, 10 ou 14 átomos de carbono. Um radical arila é derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de anel de carbono único. Um grupo de ligação de arileno é derivado pela remoção de dois átomos de hidrogênio cada qual de dois átomos de anel de carbono. Arila tipicamente inclui, porém não está limitado a, fenila, naftalenila, azulenila, antracenila e semelhantes.

O termo "alquilsulfonilamino" significa um grupo de ligação da fórmula -alquil-SO₂NH-.

O termo "alquilcarbamoila" significa um grupo de ligação da fórmula -alquil-C(O)NH-.

O termo "amino" significa um radical da fórmula -NH₂ ou um grupo de ligação da fórmula -NH-.

O termo "aminossulfonila" significa um radical da fórmula

-SO₂NH₂.

O termo "arilalcóxi" significa um radical da fórmula -O-alquil-aril.

O termo "arilóxi" significa um radical da fórmula -O-aril.

O termo "carbamoíla" significa um radical da fórmula -C(O)NH₂.

5 O termo "carbamoilalquila" significa um radical da fórmula -C(O)NH-alquila ou -C(O)N(alquil)₂.

O termo "carbonilalcóxi" significa um radical da fórmula -C(O)O-alquila.

10 O termo "carbóxi" significa um radical da fórmula -COOH ou -CO₂H.

O termo "halo" ou "halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "alquila inferior-amino" significa um radical da fórmula -NH-alquila ou -N(alquil)₂.

15 O termo "alquila inferior-aminossulfonila" significa um radical da fórmula -SO₂NH-alquila ou -SO₂N(alquil)₂.

O termo "alquila inferior-sulfonila" significa um radical da fórmula -SO₂-alquila ou -C(O)N(alquil)₂.

20 O termo "substituído" significa um ou mais átomos de hidrogênio sobre uma molécula núcleo que foi substituído com um ou mais radicais ou grupos de ligação, onde o grupo de ligação, por definição é também ainda substituído. A capacidade de um radical particular ou grupo de ligação substituir um átomo de hidrogênio é idealmente esperada por alguém versado na técnica resultar em uma molécula núcleo quimicamente estável .

25 O termo "dependentemente selecionado" significa que uma ou mais variáveis de substituinte está presente em uma combinação especificada (por exemplo, grupos de substituintes que comumente aparecem em uma lista tabular).

30 A nomenclatura de substituinte usada na descrição da presente invenção foi derivada usando normas de nomenclatura bem conhecidas por aqueles versados na técnica (por exemplo, IUPAC).

Formas Farmacêuticas

Os compostos da presente invenção podem estar presente na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Para uso em medicamentos, os "sais farmaceuticamente aceitáveis" dos compostos desta invenção referem-se às formas de sal acídicas/aniônicas não tóxicas ou básicas/catiônicas.

Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos desta invenção incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados misturando-se uma solução do composto de acordo com a invenção com uma solução de um ácido farmaceuticamente aceitável tal como ácido hidrolórico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido sucínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido nírico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico.

Além disso, quando os compostos da presente invenção transportam uma porção acídica, sais farmaceuticamente aceitáveis destes adequados podem incluir sais de metal de álcali, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligandos orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário. Desse modo, sais farmaceuticamente aceitáveis representativos incluem os seguintes: acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, cálcio, cansilato (ou canfossulfonato), carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, diidrocloreto, edetato, fumarato, gluconato, glutamato, hidrabamina, hidrobromo, hidrocloreto, iodeto, isotionato, lactato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato, oleato, pamoato, palmitato, fosfato/difosfato, salicilato, estearato, sulfato, succinato, tartarato, tosilato.

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

Desse modo, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "administrando" deve abranger os métodos para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença descrita aqui com um composto

especificamente descrito ou um composto, ou pró-fármaco ou metabólito deste, que obviamente seria incluído no escopo da invenção, embora não especificamente descrito para certos dos presentes compostos.

O termo "pró-fármaco" significa uma forma farmacêuticamente aceitável de um derivado funcional de um composto da invenção (ou um sal deste), em que o pró-fármaco pode ser: 1) um precursor relativamente ativo que converte-se in vivo em um componente de pró-fármaco ativo; 2) um precursor relativamente inativo que converte-se in vivo em um componente de pró-fármaco ativo; ou 3) um componente relativamente menos ativo do composto que contribui para atividade biológica terapêutica após tornar-se disponível in vivo (isto é, como um metabólito). Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-fármacos adequados são descritos em, por exemplo, "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

O termo "metabólito" significa uma forma farmacêuticamente aceitável de um derivado metabólico de um composto da invenção (ou um sal deste), onde o derivado é um componente relativamente menos ativo do composto que contribui para atividade biológica terapêutica após tornar-se disponível in vivo.

A presente invenção contempla compostos de vários isômeros e misturas destes. O termo "isômero" refere-se a compostos que têm a mesma composição e peso molecular, porém diferem em propriedades físicas e/ou químicas. Tais substâncias têm o mesmo número e tipo de átomos, porém diferem em estrutura. A diferença estrutural pode ser em constituição (isômeros geométricos) ou em uma capacidade de girar o plano de luz polarizada (estereoisômeros).

O termo "estereoisômero" refere-se a isômeros de constituição idêntica que difere 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 se sobrepõe sobre sua imagem de espelho, implicando na ausência de um eixo e um plano ou centro de simetria. O termo

"enantiômero" refere-se a um de um par de espécies moleculares que são imagens de espelho uma da outra e não se sobrepõem. O termo "diastereômero" refere-se a estereoisômeros que não são relacionados como imagens de espelho. Os símbolos "*R*" e "*S*" representam a configuração de substituintes em torno de um átomo(s) de carbono quiral(is). Os símbolos "*R*^{*}" e "*S*^{*}" denotam as configurações relativas de substituintes em torno de um átomo(s) de carbono quiral(is).

O termo "racemato" ou "mistura racêmica" refere-se a um composto de quantidades equimolares de duas espécies enantioméricas, em que o composto é desprovido de atividade ótica. O termo "atividade ótica" refere-se ao grau ao qual uma molécula quiral ou mistura não-racêmica de moléculas quirais gira o plano de luz polarizada.

O termo "isômero geométrico" refere-se a isômeros que diferem na orientação de átomos substituintes em ligação a uma ligação dupla de carbono-carbono, a um anel de cicloalquila ou a um sistema bicíclico em ponte. Átomos substituintes (diferentes de H) sobre cada lado de uma ligação dupla carbono-carbono podem estar em uma configuração E ou Z. Na configuração "E" (lados opostos) ou "cadeia", os substituintes estão em lados opostos em ligação à ligação dupla de carbono-carbono; na configuração "Z" (lados opostos) ou "bote", os substituintes são orientados sobre o mesmo lado em ligação à ligação dupla de carbono-carbono. Átomos substituintes (diferentes de H) ligados a um anel carbocíclico podem estar em uma configuração cis ou trans. Na configuração "cis", os substituintes estão sobre o mesmo lado em ligação ao plano do anel; na configuração "trans", os substituintes estão sobre lados opostos em ligação ao plano do anel. Compostos tendo uma mistura de espécies "cis" e "trans" são designados "cis/trans". Átomos substituintes (diferentes de H) ligados a um sistema bicíclico em ponte podem estar em uma configuração "endo" ou "exo". Na configuração "endo", os substituintes ligados a uma ponte (não uma cabeça de ponte) indicam a maior das duas pontes restantes; na configuração "exo", os substituintes ligados a uma ponte indicam a menor das duas pontes restantes.

Deve ser entendido que os vários estereoisômeros substituintes, isômeros geométricos e misturas destes usados para preparar compostos da presente invenção são ou comercialmente disponíveis, podem ser preparados sinteticamente de materiais de partida comercialmente disponíveis ou
5 podem ser preparados como misturas isoméricas e em seguida obtidos como isômeros resolvidos usando técnicas bem conhecidas por aqueles versados na técnica.

Os descritores isoméricos "R," "S," "S*," "R*," "E," "Z," "cis," "trans," "exo" e "endo" são usados como descrito aqui para indicar configuração(ões) de átomo com relação a uma molécula núcleo e destinam-se a
10 ser usados como definido na literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), *Pure Appl. Chem.*, 1976, 45:13-30).

Os compostos da presente invenção podem ser preparados como isômeros individuais por ou síntese específica de isômero ou resolvidos de uma mistura isomérica. Técnicas de resolução convencional incluem formar a base livre de cada isômero de um par isomérico usando um sal opticamente ativo (seguido por cristalização fracional e regeneração da base livre), formar um éster ou amida de cada dos isômeros de um par isomérico (seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral) ou resolver
15 uma mistura isomérica de um material de partida ou um produto final usando TLC preparativa (cromatografia de camada fina) ou uma coluna de HPLC quiral.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ter uma ou mais formas cristalinas polimorfas ou amorfas e como tal destinam-se a ser incluídos no escopo da invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais destinam-se também a ser abrangidos no escopo desta invenção.
25

Durante quaisquer dos processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos sobre qualquer das moléculas envolvidas. Isto pode ser obtido por meio de grupos de proteção convencionais, tais como
30

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

Uso Terapêutico

Receptores canabinóides CB1 e CB2 pertencem à família de receptor acoplado à proteína G (GCPR), uma super-família de receptor com um padrão distintivo de domínios de sete transmembrana, que inibe canais de cálcio tipo N e/ou adenilato ciclase para inibir canais de cálcio tipo Q.

Receptores CB1 estão presentes no CNS, predominantemente expressos em regiões do cérebro associadas com 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 neuroendócrina, apetite), cordão espinhal (nocicepção), córtex cerebral (êmise) e regiões de periferia tais como órgãos linfóides (mediados por célula e imunidade inata), células de músculo liso vascular (pressão sangüínea), trato gastrointestinal (antiinflamatório inato no trato e no esôfago, duodeno, jejuno, íleo e cólon, controle esofágico e motilidade gastrointestinal), células de músculo liso de pulmão (broncodilatação), corpo ciliar ocular (pressão intraocular).

Os receptores CB2 parecem ser primariamente expressos perifericamente em tecido linfóide (mediados por célula e imunidade inata), terminações nervosas periféricas (sistema nervoso periférico), células imunes de baço (modulação de sistema imune) e Retina (pressão intraocular). MRNA de CB2 é encontrado no CNS em células de grânulo cerebelar (função motora de coordenação).

Evidência farmacológica e fisiológica também sugere que podem existir outros subtipos de receptor canabinóide que já foram clonados e caracterizados.

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

ca incluem, porém não estão limitadas a, controle de apetite, regulação de metabolismo, diabetes, redução de pressão intraocular associada com glaucoma, tratamento de distúrbios sociais e de humor, tratamento de distúrbios relacionados com ataque apoplético, tratamento de distúrbios de abuso de substância, realce de aprendizado, cognição e memória, controle de contração de órgão e espasmo muscular, tratamento de distúrbios respiratórios, tratamento de atividade locomotora ou distúrbios de movimento, tratamento de distúrbios imunes e de inflamação, regulando crescimento celular, uso em controle da dor, use as a neuroprotective agent e semelhantes.

Desse modo, moduladores de receptor canabinóide, incluindo os compostos da fórmula (I) ou (Ia) da presente invenção, são úteis para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide incluindo, porém não limitado a, controle de apetite, regulação de metabolismo, diabetes, pressão intraocular associada com glaucoma, dor, distúrbios sociais e de humor, distúrbios relacionados com ataque apoplético, distúrbios de abuso de substância, distúrbios de aprendizado, cognição e/ou memória, distúrbios do intestino, distúrbios respiratórios, distúrbios de atividade locomotora, distúrbios de movimento, distúrbios imunes ou distúrbios de inflamação, controle de contração de órgão e espasmo muscular, realce de aprendizado, cognição e/ou memória, regulação do crescimento celular, provimento de neuroproteção e semelhantes.

A presente invenção é direcionada a um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

A presente invenção é direcionada a um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (Ia) ou pró-fármaco, metabólito, ou composição deste .

A presente invenção é direcionada a um método para tratar, me-

lhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um produto de combinação e/ou terapia compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) e um agente terapêutico.

A presente invenção é direcionada a um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um produto de combinação e/ou terapia compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (Ia) e um agente terapêutico.

Agentes terapêuticos contemplados para uso em um produto de combinação e/ou terapias da presente invenção incluem um anticonvulsivante ou um agente contraceptivo. Os agentes anticonvulsivantes incluem, e não estão limitados a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína e semelhantes e misturas ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Os agentes contraceptivos incluem, e não estão limitados a, tais como contraceptivos de progestina apenas e contraceptivos que incluem tanto um componente de progestina quanto um componente de estrogênio. A invenção também 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 indivíduo compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma composição, em que a composição compreende um contraceptivo e um composto agonista inverso ou antagonista de receptor de CB1 de fórmulas (I) ou (Ia), em que a composição reduz a ância de fumar no indivíduo e/ou ajuda o indivíduo na perda de peso.

A presente invenção inclui moduladores de receptor canabinóide úteis para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor CB. A utilidade de um composto da presente invenção ou composição deste como um modulador de CB pode ser determinada de

acordo com os métodos descritos aqui. O escopo de tal uso inclui tratar, melhorar ou prevenir uma pluralidade de síndromes, distúrbios ou doenças mediados por receptor CB.

A presente invenção é também direcionada a um método para
5 tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor CB em um paciente em necessidade disto em que a síndrome, distúrbio ou doença está relacionado com apetite, metabolismo, diabetes, pressão intraocular associada com glaucoma, distúrbios sociais e de humor, ataques apopléticos, abuso de substância, aprendizado, cognição ou memória,
10 contração de órgão ou espasmo muscular, distúrbios do intestino, distúrbios respiratórios, distúrbios de atividade locomotora ou de movimento, distúrbios imunes e de inflamação, crescimento celular desregulado, controle da dor, neuroproteção e semelhantes.

Um composto de fórmulas (I) ou (Ia) para uso como um modula-
15 dor de receptor de CB inclui um composto tendo uma constante de inibição média (IC_{50}) para atividade de ligação de receptor CB 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
20 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 de fórmulas (I) ou (Ia) para uso como um modula-
25 dor 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 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
30 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 de fórmulas (I) ou (Ia) para uso como um modulador de receptor de CB da invenção inclui um composto tendo uma IC₅₀ de antagonista de CB1 para atividade de ligação de antagonista de CB1 entre
5 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;
10 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 de fórmulas (I) ou (Ia) para uso como um modulador de receptor de CB da invenção inclui um composto tendo uma IC₅₀ de agonista inverso de CB1 para atividade de ligação de agonista inverso de
15 CB1 entre cerca de 50 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μ M a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de
20 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 de fórmulas (I) ou (Ia) para uso como um modulador de receptor de CB da invenção inclui um composto tendo uma IC₅₀ de agonista de CB2 para atividade de ligação de agonista de CB2 entre cerca
25 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
30 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 de fórmulas (I) ou (Ia) para uso como um modula-

dor 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 μM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 25 μM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 15 μM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 μM a

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

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

15 a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 1 μM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 800 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 200 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 100 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 80 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 20 nM a cerca de 0,01 nM; entre cerca de 10 nM a cerca de 0,1 nM; ou cerca de 0,1 nM.

20 O termo "receptor canabinóide" refere-se a qualquer um dos conhecidos ou até agora desconhecidos subtipos da classe de receptores canabinóides que podem ser ligados por um composto modulador canabinóide da presente invenção; em particular, a receptor canabinóide selecionado do grupo consistindo em um receptor CB1 e um receptor CB2. O termo "modu-

25 lador" também refere-se ao uso de um composto da invenção como um agonista, antagonista ou agonista inverso de receptor CB.

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor CB em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar

30 ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção ou composição deste, em que o receptor canabinóide é um receptor CB1 e CB2; e, o composto é um agonista, antagonista ou agonista inverso do re-

ceptor.

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor CB em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar
 5 ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um agente terapêutico tal como um anticonvulsivante ou agente contraceptivo ou composição deste, em que o receptor canabinóide é um receptor CB1 e CB2; e, o composto é um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor.

10 Deve-se entender que agentes contraceptivos adequados para uso em um produto de combinação e/ou terapia não estão limitados a contraceptivos orais, porém também incluem outros contraceptivos comumente disponíveis tais como aqueles que são administrados transdermicamente, por injeção ou por meio de implante.

15 Exceto quando também especificado, "produto de combinação e/ou terapia" significa uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmulas (I) ou (Ia) em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. As dosagens do composto de fórmula (I) ou (Ia) e o um ou mais agentes terapêuticos são ajustados quando combinados para obter
 20 uma quantidade eficaz.

O termo "indivíduo" como aqui usado, refere-se a um paciente, que pode ser um animal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um humano, que foi objeto de tratamento, observação ou experiência e está em risco de (ou suscetível a) desenvolver uma síndrome, distúrbio ou doen-
 25 ça mediada por receptor CB.

O termo "administrando" deve ser interpretado de acordo com os métodos da presente invenção. Tais métodos incluem administrar tera-
 peuticamente ou profilaticamente uma quantidade eficaz de uma composi-
 30 ção ou medicamento da presente invenção em diferentes tempos durante o curso de uma terapia ou concomitantemente como um produto em uma forma de combinação.

A administração profilática pode ocorrer antes da manifestação

de sintomas característicos de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor CB tal que a síndrome, distúrbio ou doença seja tratada, melhorada, prevenida ou de outro modo retardada em sua progressão. Os métodos da presente invenção devem também ser entendidos como abrangendo
5 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 elicia a resposta biológica ou médica em um sistema de tecido, animal ou humano, que está sendo procura
10 rada por um pesquisador, veterinário, médico, ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da síndrome, distúrbio ou doença que está sendo tratada. A quantidade eficaz de um composto da invenção é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

Onde a presente invenção é direcionada à administração de
15 uma combinação de um composto de fórmula (I) e um anticonvulsivante ou agente contraceptivo, o termo "quantidade eficaz" significa aquela quantidade da combinação de agentes tomados juntos a fim de que o efeito combinado elicie a resposta biológica ou médica desejada.

Como aqueles versados na técnica apreciariam, a quantidade eficaz dos componentes que compreendem o produto de combinação pode
20 ser independentemente otimizada e combinada para obter um resultado sinérgico pelo qual 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
25 e/ou terapia compreendendo administração de um composto de fórmula (I) e topiramato seria a quantidade do composto de fórmula (I) e a quantidade de topiramato que quando tomadas junto ou seqüencialmente têm um efeito que é eficaz. Além disso, será reconhecido por alguém versado na técnica que no caso de produto de combinação e/ou terapia com uma quantidade
30 eficaz, como no exemplo acima, a quantidade do composto de fórmula (I) e/ou a quantidade do anticonvulsivante (por exemplo, topiramato) individualmente pode ou não ser eficaz.

Onde a presente invenção é direcionada à administração de um produto de combinação e/ou terapia, o presente composto e o anticonvulsivante ou agente contraceptivo podem ser co-administrados por quaisquer métodos adequados, simultaneamente, seqüencialmente ou em uma única composição farmacêutica. Quando o(s) presente(s) composto(s) e o anticonvulsivante ou componentes de agente contraceptivo são administrados separadamente, o número de dosagens de cada composto(s) administrados por dia, pode não ser necessariamente o mesmo, por exemplo, onde um composto pode ter uma duração maior de atividade, ele será portanto, administrado menos freqüentemente.

O(s) composto(s) de fórmula (I) e o(s) anticonvulsivante(s) ou agente(s) contraceptivo(s) podem ser administrados por meio das mesmas ou diferentes rotinas de administração. O(s) composto(s) de fórmula (I) e o(s) anticonvulsivante(s) ou agente(s) contraceptivo(s) podem ser administrados por meio das mesmas ou diferentes rotinas de administração.

Exemplos adequados de métodos de administração são oralmente, intravenosa (iv), intramuscular (im), e subcutânea (sc). Os compostos podem também ser administrados diretamente ao sistema nervoso incluindo, porém não limitado às rotinas de administração intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinhal e/ou periespinhal por liberação por meio de agulhas intracranianas ou intravertebral e/ou catéteres com ou sem dispositivos de bomba.

O(s) composto(s) de fórmula (I) e o(s) anticonvulsivante(s) ou agente(s) contraceptivo(s) podem ser administrados de acordo com os regimes simultâneos ou alternados, no mesmo ou diferentes tempos durante o curso da terapia, concomitantemente, em formas dividida ou única.

As dosagens ideais a serem administradas podem ser facilmente determinadas por aqueles versados na técnica, e variarão com o composto particular usado, o modo de administração, a intensidade da preparação e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados com o paciente particular que está sendo tratado, incluindo sexo do paciente, idade, peso, dieta, tempo de administração e doenças concomitantes, resulta-

rão na necessidade de ajustar as dosagens.

O termo "Síndrome, distúrbio, ou doença mediada pelo receptor CB" refere-se à síndromes, distúrbios ou doenças associada com uma resposta biológica mediada por um Receptor CB tal que exista desconforto ou expectativa de vida diminuída ao organismo.

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

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

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com obesidade incluem obesidade como um resultado de genéticas, dieta, volume de ingestão de alimento, síndrome, distúrbio ou doença metabólica, distúrbio ou doença hipotálmica, idade, atividade reduzida, distribuição de massa de adipose anormal, distribuição de compartimento de adipose anormal e semelhantes.

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

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

Diabetes melito tipo II (diabetes melito não insulino-dependente)

é um distúrbio metabólico (isto é, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionado com metabolismo) em que a desregulação de glicose e resistência à insulina resulta em complicações médicas a longo prazo, crônicas tanto para adolescentes e adultos que afeta os olhos, rins, nervos e vasos sanguíneos e pode induzir à cegueira, doença renal de estágio terminal, infarto do miocárdio ou amputação de membro e semelhantes. A desregulação de glicose inclui a incapacidade de fabricar insulina suficiente (secreção de insulina anormal) e a incapacidade de eficazmente usar a insulina (resistência à ação da insulina em órgãos e tecidos alvo). Indivíduos sofrendo de diabetes melito tipo II têm uma deficiência à insulina relativa. Isto é, em tais indivíduos, os níveis de insulina de plasma são normais a elevados em termos absolutos, embora eles sejam menores do que predito para o nível de glicose de plasma que está presente.

Diabetes melito tipo II é caracterizada pelos seguintes sinais ou sintomas clínicos: concentração de glicose de 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. Estas complicações micro- e macro-vasculares podem induzir à cegueira, doença renal de estágio terminal, amputação de membro e infarto do miocárdio.

Síndrome de resistência à insulina (IRS) (também referida como Síndrome X, Síndrome Metabólica ou Síndrome Metabólica X) é um distúrbio que apresenta fatores de risco para o desenvolvimento de Diabetes tipo II e cardiovascular doença incluindo intolerância à glicose, hiperinsulinemia, resistência à insulina, dislipidemia (por exemplo, triglicerídeos elevados, baixo colesterol HDL e semelhantes), hipertensão e obesidade.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com social ou humor incluem depressão, ansiedade, psicose, distúrbios afetivos sociais ou distúrbios cognitivos e semelhantes.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com abuso de substância incluem abuso de fármaco, abstinência de fármaco, abuso de

álcool, abstinência de álcool, abstinência de nicotina, abuso de cocaína, abstinência de cocaína, abuso de heroína, abstinência de heroína e semelhantes.

- 5 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com aprendizado, cognição ou memória incluem perda ou enfraquecimento de memória como um resultado de idade, doença, efeitos colaterais de medicações (eventos adversos) e semelhantes.

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

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

- 15 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com o intestino incluem distúrbios associados com dismotilidade do intestino (ou acompanhadas por dor, diarreia ou constipação ou sem), síndrome do intestino irritável (e outras formas de dismotilidade de intestino e semelhantes), doenças do intestino inflamatórias (tais como colite ulcerativa, Doença de Crohn e semelhantes) e doença celíaca.

- 20 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com respiratório incluem distúrbio obstrutivo pulmonar crônico, enfisema, asma, bronquite e semelhantes.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com imunidade ou inflamação incluem alergia, artrite reumatóide, dermatite, doença autoimune, imunodeficiência, dor neuropática crônica e semelhantes.

- 25 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com crescimento celular incluem proliferação celular mamífera desregulada, proliferação de célula de câncer de mama, proliferação de célula de câncer de próstata e semelhantes.

- 30 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com dor incluem dor mediada por trilha central e periférica, dor de osso e articulação, dor associada com hemicrânia cefaléia, dor de câncer, cólicas menstruais, dor de parto e semelhantes.

Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com neurodegeneração incluem doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia, isquemia ou dano bioquímico secundário, dano de cabeça ou cérebro colateral a traumático, inflamação cerebral, dano ocular ou acidente vascular cerebral e semelhantes.

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista canabinóide da presente invenção ou composição deste .

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista canabinóide da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição deste .

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de canabinóide da presente invenção ou composição deste .

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de canabinóide da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição deste .

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreen-

dendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de canabinóide da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um ou mais contraceptivos ou composição deste .

5 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de antagonista de canabinóide da presente invenção ou composição deste .

10 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de antagonista de canabinóide da presente invenção em um produto de
15 combinação e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição deste .

 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente ou
20 profilaticamente eficaz de um composto de antagonista de canabinóide da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um ou mais contraceptivos ou composição deste .

 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de recep-
25 tor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista de CB1 da presente invenção ou composição deste .

 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de recep-
30 tor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista de CB1 da presente invenção em um produto de combinação e/ou te-

rapia com um anticonvulsivante ou composição deste .

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso de CB1 da presente invenção ou composição deste .

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso de CB1 da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição deste.

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso de CB1 da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um ou mais contraceptivos ou composição deste.

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com apetite, relacionada com obesidade ou relacionada com metabolismo mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso de CB1 da presente invenção ou composição deste .

A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com apetite, relacionada com obesidade ou relacionada com metabolismo mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso de CB1 da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição

deste .

5 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com apetite, relacionada com obesidade ou relacionada com metabolismo mediada por agonista inverso de receptor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto agonista inverso de CB1 da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um ou mais contraceptivos ou composição deste.

10 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com apetite incluem obesidade, condição de sobrepeso, anorexia, bulimia, caquexia, apetite desregulado e semelhantes.

15 Síndromes, distúrbios ou doenças relacionadas com obesidade incluem obesidade como um resultado de genéticas, dieta, volume de ingestão de alimento, síndrome, distúrbio ou doença metabólica, distúrbio ou doença hipotálmica, idade, atividade reduzida, distribuição de massa de adipose anormal, distribuição de compartimento de adipose anormal e semelhantes.

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

25 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto antagonista de CB1 da presente invenção ou composição deste .

30 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a

etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto antagonista de CB1 da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição deste .

5 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor de CB1 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto antagonista de CB1 da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um ou mais contraceptivos ou composição deste .

10 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de receptor de CB2 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista de CB2 da presente invenção ou composição deste.

15 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista de receptor de CB2 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista de CB2 da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição deste .

20 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB2 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB2 da presente invenção ou composição deste .

25 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por agonista inverso de receptor de CB2 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de agonista inverso de CB2 da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição deste .

30 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou

prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor de CB2 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto antagonista de CB2 da presente invenção ou composição deste .

5 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por antagonista de receptor de CB2 em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto antagonista de CB2 da presente invenção em um produto de combinação
10 e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição deste .

 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença relacionado com metabolismo, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionado com apetite, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com diabetes, uma síndrome, distúrbio ou
15 doença relacionada com obesidade ou uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com aprendizado, cognição ou memória em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção ou composição deste .

20 A presente invenção inclui um método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença relacionado com metabolismo, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionado com apetite, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com diabetes, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com obesidade ou uma síndrome, distúrbio ou doença
25 relacionada com aprendizado, cognição ou memória em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção em um produto de combinação e/ou terapia com um anticonvulsivante ou composição deste .

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

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

10 Tais composições farmacêuticas são particularmente úteis para tratar um indivíduo sofrendo de uma síndrome, distúrbio ou doença relacionado com metabolismo, uma síndrome, distúrbio ou doença relacionado 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 aprendizado, cognição ou memória.

15 Anticonvulsivantes úteis nos métodos e composições da presente invenção em combinação com um composto de fórmula (I) ou (Ia) incluem, porém não estão limitados a, topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína e semelhantes e misturas ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

20 Topiramato, sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)- β -D-fructopirranose, é atualmente comercializado para o tratamento de ataques apopléticos em pacientes com epilepsia simples e parcial complexa e ataques apopléticos em pacientes com ataques apopléticos generalizados primários ou secundários nos Estados Unidos, Europa e muitos outros mercados em todo o mundo. Topiramato é atualmente disponibilizado para administração oral em comprimidos redondos contendo 25 mg, 100 mg ou 200 mg de agente ativo, e como cápsulas borrifáveis de 15 mg e 25 mg para administração oral como cápsulas inteiras ou abertas e vaporizáveis sobre alimento macio. A Patente dos Estados Unidos nº 4.513.006, incorporada aqui por referência, descreve topiramato e análogos de topiramato, sua fabricação e uso para tratar epilepsia. Adicionalmente, topiramato pode ser 30 também preparado pelo processo descrito nas Patentes dos Estados Unidos nºs 5.242.942 e 5.384.327, que são incorporadas aqui por referência. O ter-

mo "análogos de topiramato", como aqui usado, refere-se ao sulfamato de Compostos de Fórmula(I), que são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.513.006 (veja, por exemplo, coluna 1, linhas 36-65 da U.S. 4.513.006).

5 Para 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, preferivelmente na faixa de cerca de 10 a cerca de 650 mg diariamente, mais preferivelmente na faixa de cerca de 15 a cerca de 325 mg uma vez ou duas vezes ao dia.

10 Carbamazepina, 5*H*-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida, é um anticonvulsivante e analgésico específico para neuralgia trigeminal, disponível para administração oral como comprimidos mastigáveis de 100 mg, comprimidos de 200 mg, Comprimidos de XR (liberação prolongada) de 100, 200, e 400 mg, e como uma suspensão de 100 mg/5 mL (colher de chá); a
15 Patente dos Estados Unidos nº 2.948.718, aqui incorporada por referência em sua totalidade, descreve carbamazepina e seus métodos de uso.

Para 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; preferivelmente, cerca de 400 mg/dia.
20

Ácido valpróico, ácido 2-propilpentanóico ou ácido dipropilacético, é um agente antiepiléptico comercialmente disponível como cápsulas elásticas macias 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
25 sódio. Ácido valpróico e vários sais farmaceuticamente aceitáveis são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.699.927, que é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Para 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; preferivelmente, cerca de 1000 mg/dia.
30

Lamotrigina, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenila)-1,2,4-triazina, é

um fármaco antiepilético comercialmente disponível para administração oral como comprimidos contendo 25 mg, 100 mg, 150 mg, e 200 mg de lamotrigina, e como comprimidos dispersíveis mastigáveis que contêm 2 mg, 5 mg, ou 25 mg de lamotrigina. Lamotrigina e seus usos são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.486.354, incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Para 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; preferivelmente, cerca de 200 a cerca de 400 mg/dia; mais preferivelmente, cerca de 200 mg/dia.

Gabapentina, ácido 1-(aminometil)cicloexanoacético, é comercialmente disponível para o tratamento adjuntivo de epilepsia e para neuralgia pós-herpética em adultos como cápsulas que contêm 100 mg, 300 mg, e 400 mg de gabapentina, comprimidos revestidos por película que contêm 600 mg e 800 mg de gabapentina, e uma solução oral contendo 250 mg/5 mL de gabapentina. Gabapentina e seus métodos de uso são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.024.175 e 4.087.544, aqui incorporada por referência em sua totalidade.

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

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

Para uso nos métodos da presente invenção em combinação com um composto da fórmula (I) ou (Ia), sódio de fenitoína pode ser administrado na faixa de cerca de 100 a cerca de 500 mg/dia; preferivelmente, cerca de 300 a cerca de 400 mg/dia; mais preferivelmente, cerca de 300 mg/dia.

A presente invenção também inclui uma composição farmacêu-

tica ou medicamento compreendendo uma mistura de um composto de fórmula (I) ou (Ia), um ou mais contraceptivos e um portador farmacêuticamente aceitável opcional.

5 Contraceptivos adequados para uso em um produto de combinação e/ou terapia incluem, por exemplo, ORTHO CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN[®], ORTHO TRI-CYCLEN LO[®], e ORTHO EVRA[®], todos disponibilizados por Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, NJ. Deve-se entender também que contraceptivos adequados para uso na invenção abrangem aqueles contraceptivos que incluem um componente de ácido fólico.

10 O fumo e/ou obesidade foram identificados como fatores de risco em mulheres tomando contraceptivos orais. Antagonistas e agonistas inversos de receptor de CB1 foram descobertos serem agentes terapêuticos úteis para reduzir a ânsia de fumar e para ajudar pacientes com distúrbios de alimentação a perder peso.

15 Conseqüentemente, a invenção também inclui um método de reduzir os fatores de risco associados com o fumo e/ou obesidade para mulheres tomando contraceptivos co-administrando com um contraceptivo pelo menos um de um composto de antagonista de receptor de CB1 e/ou agonista inverso de receptor de CB1 de fórmula (I) ou (Ia).

20 O uso de tais compostos ou uma composição farmacêutica ou medicamento destes é para reduzir o desejo de fumar e/ou para ajudar em perda de peso para pacientes tomando contraceptivos.

Composições Farmacêuticas

25 O termo "composição" refere-se a um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. A invenção também compreende misturar um ou mais dos compostos da invenção e um portador farmacêuticamente aceitável; e, inclui aquelas composições que
30 resultam de um tal processo. Processos contemplados incluem técnicas farmacêuticas tanto tradicionais quanto modernas.

As composições farmacêuticas da invenção podem, alternativa-

mente ou ainda a um composto de fórmula (I) ou (Ia), compreender um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I) ou (Ia) ou um pró-fármaco ou metabólito farmaceuticamente ativo de um tal composto ou sal em mistura com um portador farmaceuticamente aceitável.

- 5 O termo "medicamento" refere-se a um produto para uso em tratamento, melhora ou prevenção de uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide.

- "Portador farmaceuticamente aceitável" significa entidades moleculares e composições que são de pureza e qualidade suficientes para uso
10 na formulação de uma composição da invenção e que, quando apropriadamente administrado a um animal ou um humano, não produz uma reação adversa, alérgica, ou outra desagradável.

- Visto que tanto usos clínicos quanto veterinários são igualmente incluídos no escopo da presente invenção, uma formulação farmaceutica-
15 mente aceitável incluiria uma composição ou formulação de medicamento para uso clínico ou veterinário.

- A presente invenção inclui um processo para preparar a composição ou medicamento compreendendo misturar qualquer dos presentes compostos e um portador farmaceuticamente aceitável e inclui aquelas com-
20 posições ou medicamentos resultando de um tal processo. Os processos contemplados incluem técnicas farmacêuticas tanto convencionais quanto não convencionais. Outros exemplos incluem uma composição ou medicamento compreendendo uma mistura de pelo menos dois dos presentes compostos em associação com um portador farmaceuticamente aceitável.

- 25 A composição ou medicamento pode ser administrado em uma ampla variedade de formas unitárias de dosagem dependendo do método de administração; onde tais métodos incluem (sem limitação) oral, sublingual, nasal (inalada ou insuflada), transdérmica, retal, vaginal, tópica (com ou sem oclusão), intravenosa (bolo ou infusão) ou para injeção (intraperitonealmente,
30 subcutaneamente, intramuscularmente, intratumoralmente ou parenteralmente) usando uma forma de dosagem adequada bem conhecida por aqueles versados na área de administração farmacêutica. Conseqüentemen-

te, o termo "unidade de dosagem" 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, emulsão ou suspensão (para injeção de uma ampola ou usando um dispositivo tal como um auto-injetor ou para uso como um aerosol, *spray* ou gota). Além disso, a composição pode ser fornecida em uma forma adequada para administração semanal ou mensal (por exemplo, como um sal insolúvel do composto ativo (tal como o sal de decanoato) adaptado para fornecer uma preparação de depósito para injeção intramuscular).

Na preparação de uma forma de dosagem, o ingrediente ativo principal (tal como um composto da presente invenção ou um sal farmacêuticamente aceitável, racemato, enantiômero, ou diastereômero deste) é opcionalmente misturado com um ou mais portadores farmacêuticos (tal como um amido, açúcar, diluente, agente de granulação, lubrificante, deslizando, aglutinante, agente de desintegração e semelhantes), um ou mais excipientes farmacêuticos inertes (tal como água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, preservativos, agentes colorantes, xarope e semelhantes), um ou mais ingredientes de tabletagem convencionais (tal como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio, qualquer de uma variedade de gomas e semelhantes) e um diluente (tal como água e semelhantes) para formar uma composição homogênea (pelo qual o ingrediente ativo é disperso ou suspenso uniformemente em toda a mistura) que pode ser facilmente subdividida em unidades de dosagem contendo quantidades iguais de um composto da presente invenção.

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

Por causa da facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam uma unidade oral vantajosa de forma de dosagem, onde portadores farmacêuticos sólidos são empregados. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos de açúcar ou película ou revestidos por entérico por técnicas padrão. Comprimidos podem também ser revestidos ou de outro modo compostos para fornecer um efeito terapêutico prolongado. Por exemplo, a forma de dosagem pode compreender uma dosagem interna e um componente de dosagem externa, pelo qual o componente externo é na forma de um envelope sobre o componente interno. Os dois componentes podem também ser separados por uma camada, que resiste à desintegração no estômago (tal como uma camada de entérico) e permite o componente interno passar intacto para dentro do duodeno ou uma camada que retarda ou prolonga a liberação. Uma variedade de camada de entérico e não-entérico ou materiais de revestimento pode ser usada (tal como ácidos poliméricos, gomas-lacas, álcool cetílico, acetato de celulose e semelhantes) ou combinações destes.

As formas líquidas em que um composto da presente invenção pode ser incorporado para administração oral incluem (sem limitação), soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas (usando um agente de dispersão ou suspensão de goma sintética ou natural adequado tal como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, polivinil-pirrolidona, gelatina e semelhantes), emulsões aromatizadas (usando um óleo comestível adequado tal como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco, óleo de amendoim e semelhantes), elixires e outras formas líquidas similares com uma variedade de veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Como é também conhecido na técnica, os compostos podem alternativamente ser administrados parenteralmente por meio de injeção. Para administração parenteral, soluções estéreis ou suspensões injetáveis podem ser veículos parenterais onde portadores líquidos apropriados, agentes de suspensão e semelhantes são empregados. Soluções estéreis são um veículo parenteral preferido. Preparações isotônicas que geralmente contêm

preservativos adequados são empregados quando a administração intravenosa é desejada. Uma formulação parenteral pode consistir no ingrediente ativo dissolvido em ou misturado com um portador líquido inerte apropriado. Portadores líquidos aceitáveis compreendem solventes aquosos e semelhantes e outros ingredientes opcionais para ajudar na solubilidade ou conservação. Tais solventes aquosos incluem água estéril, Solução de Ringer ou uma solução salina aquosa isotônica. Alternativamente, um óleo não-volátil estéril pode ser empregado como um agente solvente. Outros ingredientes opcionais incluem óleos vegetais (tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de sésamo e semelhantes), solventes orgânicos (tal como solcetal, glicerol, formila e semelhantes), preservativos, isotinizantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes suavizantes da dor e semelhantes. Uma formulação parenteral é preparada dissolvendo-se ou suspendendo-se o ingrediente ativo no portador líquido pelo qual a unidade final de dosagem contém de 0,005 a 10% em peso do ingrediente ativo .

Compostos da presente invenção podem ser administrados intranasalmente usando um veículo intranasal adequado. Compostos da presente invenção podem ser administrados topicamente usando um veículo transdérmico tópico adequado ou um emplastro transdérmico. Administração por meio de um sistema de liberação transdérmica requer um regime de dosagem contínua em vez de intermitente.

Compostos da presente invenção podem também ser administrados por meio de uma composição de rápida dissolução ou uma liberação lenta, em que a composição inclui um portador de rápida dissolução biodegradável ou liberação lenta (tal como um portador de polímero e semelhantes) e um composto da invenção. Portadores de rápida dissolução ou liberação lenta são bem conhecidos na técnica e são usados para formar complexos que capturam nele um composto(s) ativo e ou rapidamente ou lentamente degradam/dissolvem em um ambiente adequado (por exemplo, aquoso, ácido, básico, etc). Tais partículas são úteis por que elas degradam-se/dissolvem-se em fluidos corporais e liberam o(s) composto(s) ativos nelas. O tamanho de partícula de um composto da presente invenção, portador

ou qualquer excipiente usado em uma tal composição pode ser idealmente ajustado usando técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica .

A presente invenção inclui uma composição de um presente composto ou pró-fármaco deste presente em uma quantidade profilaticamente ou terapeuticamente eficaz necessária para alívio sintomático para um indivíduo em necessidade disto.

Uma quantidade profilaticamente ou terapeuticamente eficaz de um presente composto ou pró-fármaco deste pode variar de cerca de 0,001 mg a cerca de 1 g e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o método de administração e regime selecionado para o indivíduo.

Dependendo do indivíduo e doença a ser tratada, a quantidade profilaticamente ou terapeuticamente eficaz para a pessoa de peso corporal médio de cerca de 70 kg por dia pode variar de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 300 mg/kg; de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 200 mg/kg; de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 100 mg/kg; ou, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg.

Uma quantidade profilaticamente ou terapeuticamente eficaz ideal e método e regime de administração podem ser facilmente determinados por aqueles versados na técnica, e variarão dependendo de fatores associados com o paciente particular que está sendo tratado (idade, peso, dieta e tempo de administração), a severidade da condição que está sendo tratada, o composto e unidade de dosagem sendo empregados, o modo de administração e a intensidade da preparação .

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

Os compostos representativos para uso nos métodos terapêuticos e composições farmacêuticas descritos aqui incluem os compostos selecionados de:

[(2*S*)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2*E*)-2-[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,
[(2*S*)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
[(2*S*)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
adamantan-2-ilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

adamantan-1-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

adamantan-1-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico ,

ciclobutilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

4-trifluorometil-benzilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

ciclobutilamida de ácido 1,8-bis-(4-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

8-(2-cloro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidr [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

ciclobutilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

benzilamida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

ciclopentilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

benzilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

éster de metila de ácido (2S)-2-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

4-trifluorometil-benzilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8S*)-1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(8R)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(8S)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

morfolin-4-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

[(1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8R*)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8S*)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8R*)-1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8S*)-1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8S*)-1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

morfolin-4-ilamida de ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

benzilamida de ácido 8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

benzilamida de ácido 8-(4-fluoro-benzil)-1-metanossulfonil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 4-sulfamoil-benzilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (8E)-N-[8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-benzenossulfonamida,
 [1-(4-cloro-fenila)-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 piridin-2-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (piridin-4-ilmetil)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (2-piridin-2-il-etil)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,
 [(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(4-sulfamoil-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(4-sulfamoil-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,

[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-propil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona,

(1R)-indan-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S,2R)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-ciclohexila-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1R)-indan-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1-piridin-2-il-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (8E)-[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,
 (1-piridin-2-il-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (hexaidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (8S*)- [(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(8*R**)- [(1*R*)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(8*R**)- [(1*S*)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(8*S**)- [(1*S*)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2*E*)-2-[(8*R**)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

[(1*R*)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8*E*)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2*E*,8*E*)-2-[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

éster de metila de ácido (8*E*)-(2*S*)-2-[[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

[(1*R*)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8*E*)-8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

éster de metila de ácido (8*E*)-(2*S*)-2-[[8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (8*E*)-(2*S*)-2-[[8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

[(1*R*)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8*E*)-8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[1-hidroximetil-2-(4-hidróxi-fenila)-etil]-amida de ácido (8*E*)-(2*S*)-8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

éster de metila de ácido (8*E*)-(2*R*)-2-[[8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (8*E*)-(2*R*)-2-[[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico, ou

éster de metila de ácido (8*E*)-(2*R*)-2-[[8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico.

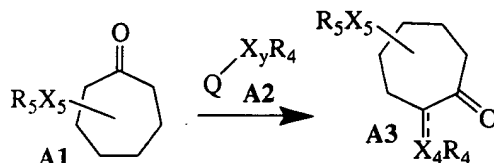
Métodos Sintéticos

Compostos representativos da presente invenção podem ser sintetizados de acordo com os esquemas sintéticos gerais descritos abaixo e são ilustrados mais particularmente nos exemplos sintéticos específicos que seguem. Os esquemas gerais e exemplos específicos são oferecidos a título de ilustração; A invenção não deve ser construída como sendo limitada pelas reações químicas e condições expressas. Os métodos para a preparação dos vários materiais de partida usados nos esquemas e exemplos incluem-se bem na experiência de pessoas versadas na técnica. Nenhuma tentativa foi feita para otimizar as produções obtidas em qualquer das reações exemplo. Alguém versado na técnica saberia como aumentar tais produções por meio de variações de rotina em tempos de reação, temperaturas, solventes e/ou reagentes.

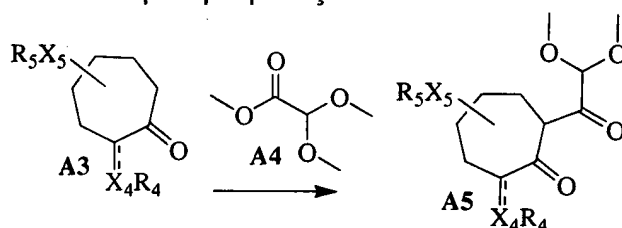
Os termos usados na descrição da invenção são comumente usados e conhecidos por aqueles versados na técnica. Quando usadas aqui, as seguintes abreviações e fórmulas têm os significados indicados :

Abreviação	Significado
Cpd	composto
EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EtOAc	acetato de etila
Et ₂ O	éter anidroso
K ₂ CO ₃	carbonato de potássio
LDA	diisopropilamina de lítio
LiHMDS ou LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de lítio
min(s)/hr(s)	minuto(s)/hora(s)
N ₂	nitrogênio
RT/rt/r.t.	temperatura ambiente
SOCl ₂	cloreto de tionila
TEA ou Et ₃ N	triethylamina
THF	tetraidrofurano

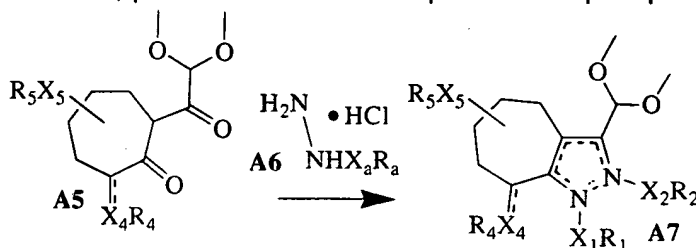
Esquema A



- Uma solução de Composto de cicloheptanona **A1** (em um solvente tal como THF e semelhantes) é adicionada em gotas a uma solução de reagente (tal como LDA em um solvente tal como THF anidro e semelhantes) a -78 °C sob uma atmosfera inerte (usando um gás tal como nitrogênio e semelhantes) e reagida, com agitação, a -78 °C durante cercade 1 hora.
- 5 uma solução de Composto **A2** (em um solvente tal como THF anidro e semelhantes, em que Q-X_y representa um grupo de reação adequado e onde certas porções de Q-X_y são incorporadas em X₄R₄ como um produto da reação) é adicionada em gotas e a mistura é agitada durante cerca de 5 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente, para fornecer o Composto **A3** após preparação.



- Uma solução de Composto de cicloheptanona **A3** (em um solvente tal como THF e semelhantes) é adicionada em gotas a uma solução de reagente (tal como LHMDs em um solvente tal como THF anidro e semelhantes) a -78 °C sob uma atmosfera inerte e reagida, com agitação, a -78 °C durante cercade 1 hora.
- 15 uma solução de Composto **A4** (em um solvente tal como THF anidro e semelhantes) é adicionada em gotas e a mistura é agitada durante cerca de 15 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente, para fornecer o Composto **A5** após preparação.



Um reagente (tal como K₂CO₃ e semelhantes) e um Composto

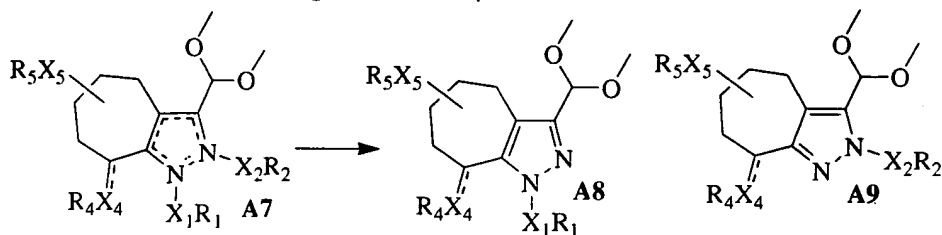
de mono ou diidrocloreto de hidrazina substituída **A6** são adicionados a uma solução de Composto **A5** (em um solvente tal como um ou mais de MeOH, EtOH, CH₂Cl₂ e semelhantes) em uma temperatura de cerca de 0°C sob uma atmosfera inerte. A mistura é agitada durante a noite, ao mesmo tempo
5 que aquecendo para a temperatura ambiente, para fornecer o Composto **A7** após preparação.

A porção de substituinte X_aR_a no Composto **A6** representa a possibilidade de que, após separação de isômero, o grupo de amina substituída pode ser encontrado ou na posição N1 como X₁R₁ ou na posição N2
10 como X₂R₂. Composto **A7** representa uma mistura de isômeros, onde uma mistura de isômeros X₁R₁ e X₂R₂ está presente.

O composto de hidrocloreto ou diidrocloreto de hidrazina **A6** pode ser convertido para a 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 os propósitos ilustrativos neste Esque-
15 ma) ou separadamente (em seguida adicionada à mistura de reação) por reação com K₂CO₃.

Como ilustrado neste Esquema, Composto **A6** pode também ser ainda substituído com uma variedade de substituintes X_aR_a (como previamente definido aqui). Em muitos casos, o Composto de hidrazina substituída
20 **A6** é comercialmente disponível. Quando não comercialmente disponível, um Composto particularmente substituído **A6** pode ser preparado por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

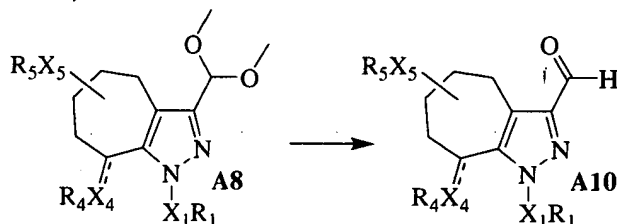
Mais especificamente, uma porção de substituinte X_aR_a halogenada é reagida com uma solução de hidrato de hidrazina ao refluxo e usada
25 sem outra purificação no lugar do Composto **A6**.



A mistura isomérica de composto **A7** é separada por meio de cromatografia flash (eluída com uma mistura solvente adequada tal como

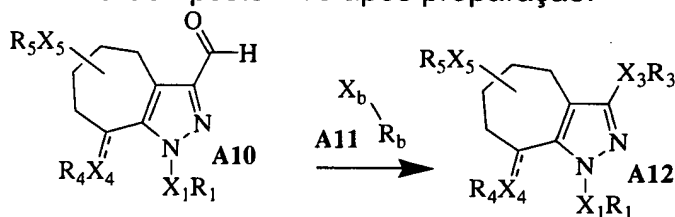
cerca de 10% a cerca de 30% EtOAc e semelhantes em hexano e semelhantes) para fornecer um Composto de isômero maior purificado **A8** e um Composto de isômero menor **A9**. O Composto de isômero maior **A8** é substituído na posição N¹ com X₁R₁ (X₂R₂ está necessariamente ausente). O

5 Composto de isômero menor **A9** é substituído na posição N² com X₂R₂ (onde X₁R₁ está ausente).



Um ácido (tal como HCl a 3Ne semelhantes) é adicionado a uma solução de Composto **A8** (em um solvente tal como acetona e semelhantes)

10 em cerca de 0 °C sob uma atmosfera inerte. A mistura é agitada durante cerca de 4 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente, para fornecer o Composto **A10** após preparação.



Uma solução reagente (tal como 1M de terc-butoxido de potássio em um solvente tal como THF e semelhantes) é adicionada em gotas a uma solução de Composto **A11** (em um solvente tal como THF anidro e semelhantes; onde X_b representa um grupo de reação adequado e onde certas porções de X_bR_b são incorporadas em X₃R₃ como um produto da reação).

15 Após cerca de 45 minutos, uma solução de Composto **A10** (em um solvente tal como THF e semelhantes) é adicionada em gotas. A mistura é reagida durante cerca de 15 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente, para fornecer o Composto **A12** após preparação.

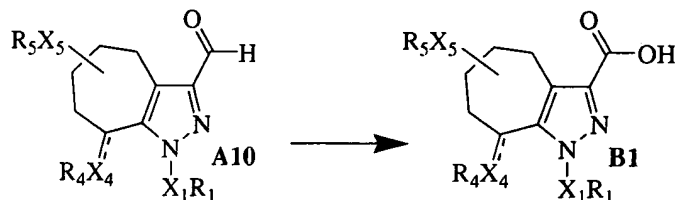
20

Para os propósitos deste Esquema, X_bR_b é uma porção de alquilsulfonilamino ou uma porção de alquilcarbamoila cada também substituída na porção amino. Em geral, o Composto **A11** é comercialmente disponível.

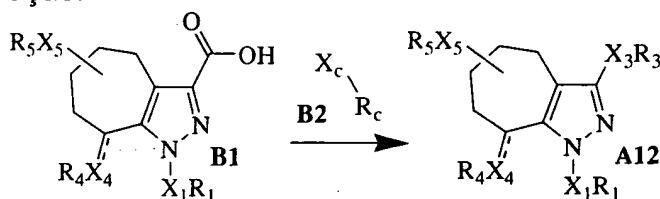
25 Quando não comercialmente disponível, um Composto particularmente

substituído **A11** pode ser preparado por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

Esquema B



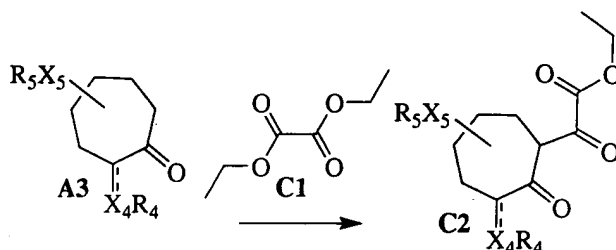
- 5 Uma solução de Composto **A10** (em um solvente tal como acetona e semelhantes) é adicionada em gotas a uma solução de reagente (tal como Reagent de Jone e semelhantes) em cerca de 0 °C sob uma atmosfera inerte. A suspensão resultante é agitada durante a noite, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente, para fornecer o Composto **B1** após preparação.



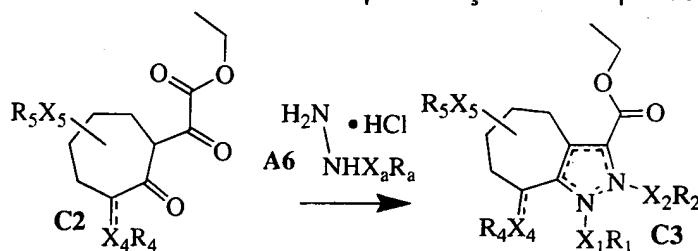
- 10 Uma solução reagente (tal como um ou mais de EDCI, DMAP e semelhantes) e Composto **B2** (onde X_c representa um grupo de reação adequado e onde certas porções de X_cR_c são incorporadas em X_3R_3 como um produto da reação) são adicionados a uma solução de Composto **B1** (em um solvente tal como CH_2Cl_2 e semelhantes) em cerca de 0 °C sob uma atmosfera inerte . A mistura é agitada durante cerca de 6 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente, para fornecer o Composto **A12** após preparação.

- Para os propósitos deste Esquema, X_c é uma porção de amino opcionalmente substituída, pela qual a porção substituinte X_3R_3 de composto **A12** incorpora a porção C(O) do substituinte C^3 de Composto **B1** e a porção amina de X_cR_c .

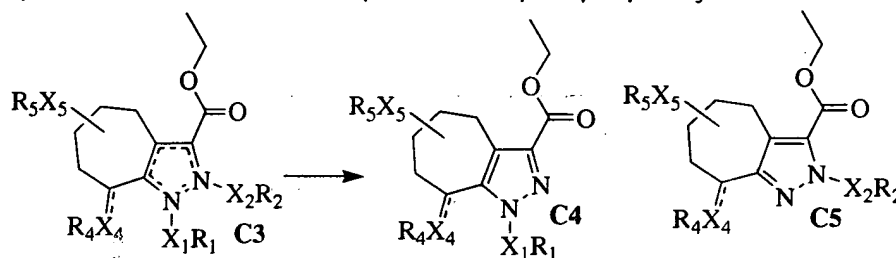
Esquema C



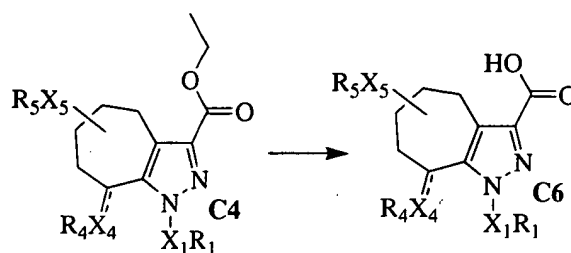
- Uma solução de Composto **A3** (em um solvente tal como Et₂O, THF e semelhantes ou uma mistura deste) é adicionada em gotas a uma solução de reagente (tal como LHMDs e semelhantes em um solvente tal como Et₂O ou THF e semelhantes ou uma mistura deste) a -78 °C sob uma atmosfera inerte e agitada a cerca de -78 °C durante cerca de 40 minutos. uma solução de Composto **C1** (em um solvente tal como Et₂O e semelhantes) é adicionada em gotas e a mistura é agitada a cerca de -78 °C durante cerca de 1 hora, em seguida deixada aquecer para a temperatura ambiente durante um período de cerca de 2 horas para produzir o Composto **C2** após preparação,
- 10 como um produto cru usado sem outra purificação na etapa seguinte.



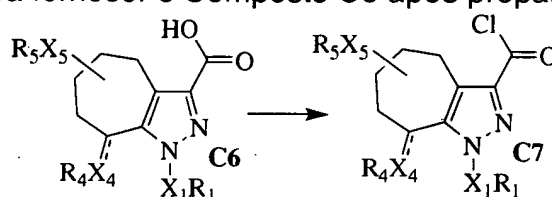
Usando o procedimento de **Esquema A** e Composto **C2** no lugar do Composto **A5** fornece o Composto **C3** após preparação.



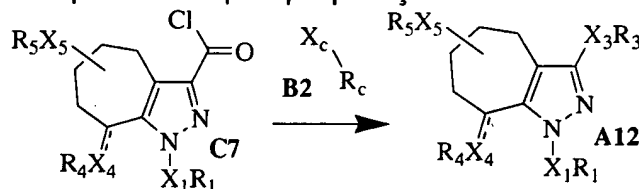
- Usando o procedimento de **Esquema A** e Composto **C3** no lugar do Composto **A7**, a mistura isomérica de Composto **C3** é separada por meio de cromatografia *flash* (eluída com uma mistura solvente adequada tal como 20% ou 30% EtOAc:hexano e semelhantes) para fornecer um Composto de isômero maior **C4** e um Composto de isômero menor **C5**.
- 15



O Composto de isômero maior separado **C4** é tratado com uma solução reagente (tal como uma mistura of NaOH ou LiOH em um solvente tal como água, MeOH, THF e semelhantes ou uma mistura deste) e agitado durante a noite para fornecer o Composto **C6** após preparação.



- 5 Uma solução reagente (tal como SOCl₂ e semelhantes em um solvente tal como CH₂Cl₂ e semelhantes) é adicionada ao Composto **C6** em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio inerte. A mistura de reação é agitada em temperatura de refluxo durante cerca de 15 minutos para fornecer o Composto **C7** após preparação.

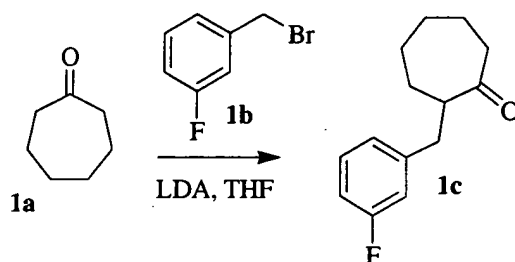


- 10 Uma solução de Composto **C7** (opcionalmente misturado com TEA e semelhantes) é adicionado a uma solução de Composto **B2** (em um solvente tal como CH₂Cl₂ e semelhantes) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio inerte. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante um período de tempo para fornecer o Composto **A12** após preparação.

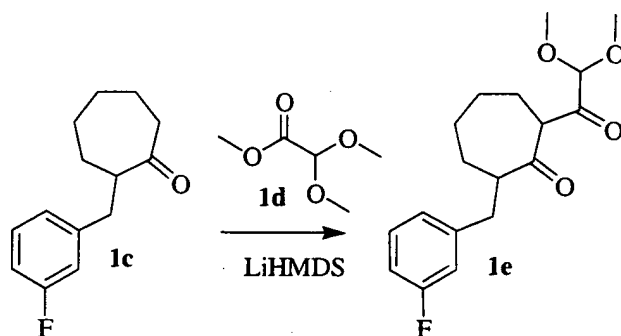
Os exemplos sintéticos que seguem aqui descrevem mais completamente a preparação de compostos particulares incluídos no escopo da presente invenção .

Exemplo 1

- 20 piperidin-1-ilamida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico (Composto **123**)

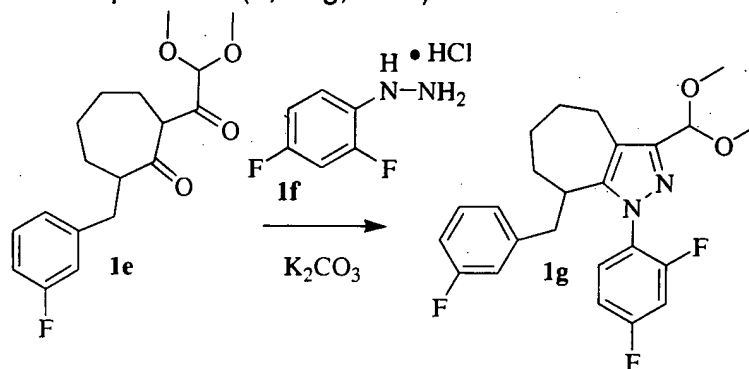


Composto de cicloheptanona **1a** (3,0 g, 26,8 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado em gotas a uma solução de LDA (17,6 mL, 31,7 mmol) em THF anidro (50 mL) a -78°C sob uma atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada a -78°C durante 60 minutos em seguida 1-bromometil-3-fluorobenzeno **1b** (5,0 g, 26,5 mmol) em THF anidro (10 mL) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada durante 5 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente. A reação foi saciada com água (5 mL) e a camada orgânica foi diluída com EtOAc (100 mL), em seguida lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio anidro, em seguida filtrada e concentrada em vácuo para produzir um óleo cru que foi purificado por cromatografia flash usando EtOAc a 3% em hexano para fornecer composto de 2-(3-fluorobenzil)-cicloheptanona **1c** (4,72 g, 80%).

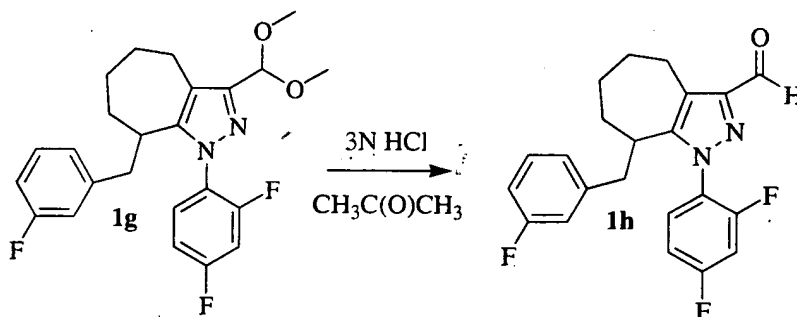


Uma solução de Composto **1c** (2,94 g, 13,9 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado em gotas a uma solução de 1M de LiHMDS (22,2 mL, 22,2 mmol) em THF anidro (25 mL) a -78°C sob uma atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada a -78°C durante 60 minutos em seguida uma solução de éster de metila de ácido dimetóxi-acético Composto **1d** (1,8 g, 13,4 mmol) em THF anidro (5 mL) foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada durante 15 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente. A reação foi saciada com água (5 mL) e diluída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura e secada com

sulfato de sódio anidro, em seguida filtrada e concentrada em vácuo para produzir um óleo cru que foi purificado por cromatografia flash usando 10% EtOAc em hexano para fornecer 2-(2,2-dimetóxi-acetil)-7-(3-fluoro-benzil)-cicloheptanona Composto **1e** (2,80 g, 65%).



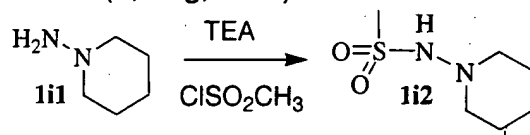
- 5 K_2CO_3 (1,65 g, 12,0 mmol) e hidrocloreto de (2,4-difluoro-fenila)-hidrazina Composto **1f** (1,80 g, 10 mmol) foram adicionados a uma solução de Composto **1e** (3,2 g, 10,0 mmol) em MeOH (50 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada durante a noite, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente. A reação foi saciada com água (20 mL) e a
- 10 camada orgânica foi diluída com EtOAc (200 mL), em seguida lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio anidro, em seguida filtrada e concentrada em vácuo para produzir um óleo cru que foi purificado por cromatografia flash usando 20% EtOAc em hexano para fornecer 1-(2,4-difluoro-fenila)-3-dimethoximetil-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol Composto **1g** (3,01 g, 70%) co-
- 15 mo um óleo incolor.



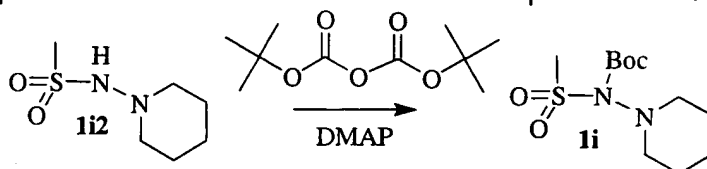
- HCl a 3N (8 mL) foi adicionado a uma solução de Composto **1g** (1,66 g, 4,9 mmol) em acetona (50 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada durante 4 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a
- 20 temperatura ambiente. A reação foi saciada com água (20 mL), neutralizada

para pH 7 com K_2CO_3 e diluída com DCM (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, separada e secada com sulfato de sódio anidro, em seguida filtrada e concentrada em vácuo para produzir 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-

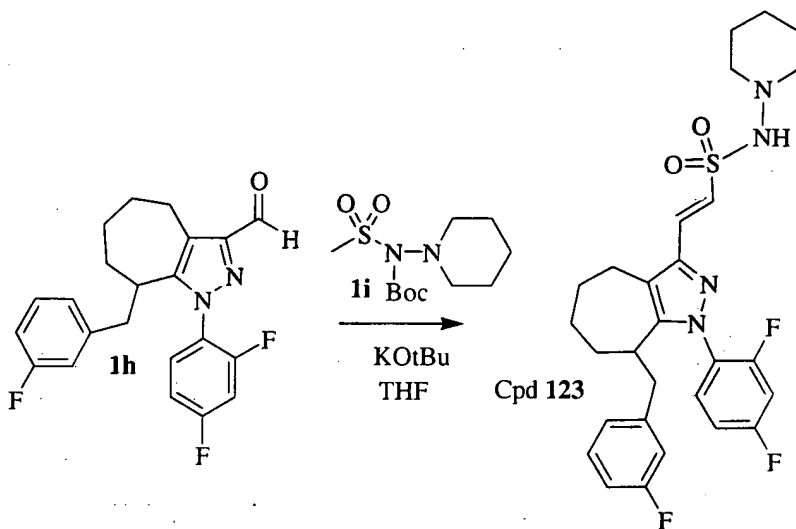
- 5 carbaldeído Composto **1h** (1,79 g, 95%) como um óleo incolor.



TEA (2,43 mL, 17,46 mmol) e metanossulfonilcloreto (2,0 g, 17,46 mmol) foram adicionados a uma solução de piperidin-1-ilamina Composto **1i1** (1,75 g, 17,46 mmol) a 0 °C, sob uma atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada durante 3 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente. A reação foi saciada com água (20 mL) e a camada orgânica foi diluída com CH_2Cl_2 (100 mL), lavada com água e salmoura, separada e secada com sulfato de sódio anidro, em seguida filtrada e concentrada em vácuo para produzir N-piperidin-1-il-metanossulfonamida Composto **1i2** como um óleo.



- Éster de di-terc-butila de ácido carbônico (4,57 g, 20,95 mmol) e DMAP (8 mg) foram adicionados a uma solução de Composto **1i2** em CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada durante a noite, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente. A reação foi saciada com a saturada solução de $NaHCO_3$ (10 mL). A camada orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo para produzir um produto cru que foi purificado por cromatografia flash usando 10% EtOAc em hexano para fornecer éster de t-butila de ácido (metilsulfonil)1-piperidinil-carbâmico Composto **1i** (3,89 g, 80%) como um óleo incolor.



Uma solução a 1M de terc-butoxido de potássio em THF (0,75 mL, 0,75 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de Composto **1i** (0,070 g, 0,250 mmol) em THF anidroso (5 mL) a -78 °C sob uma atmosfera de N₂. Após 45 minutos, uma solução de Composto **1h** (0,096 g, 0,250 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado em gotas. A mistura foi reagida durante 15 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente A reação foi saciada com água (5 mL) e diluída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura e secada com sulfato de sódio anidroso, em seguida filtrada e concentrada em vácuo para produzir um óleo cru que foi purificado por cromatografia flash usando 20% EtOAc em hexano para fornecer Composto **123** (0,10 g, 75%) como um sólido branco. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,53 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,92-6,62 (m, 7H), 5,26 (s, 1H), 3,01-2,59 (m, 9H), 2,10-1,25 (m, 12H).

Seguindo as etapas relevantes no procedimento de Exemplo 1 e outros procedimentos fornecidos aqui, e substituindo os materiais de partida apropriados, reagentes e solventes, os seguintes compostos foram preparados:

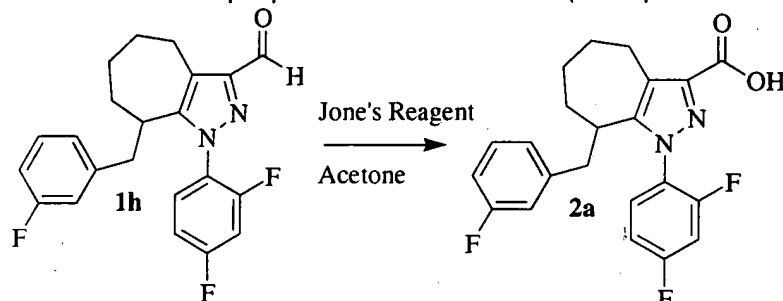
Comp.	Nome	MS
3	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloptapirazol-3-il]-etenossulfônico	616,2

Comp.	Nome	MS
75	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico	534,2
93	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico	566,2
94	[(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	572,3
96	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	454,2
101	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	468,1
104	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	468
107	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	566
108	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	454
122	piperidin-1-ilamida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	545
124	piperidin-1-ilamida de ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	447

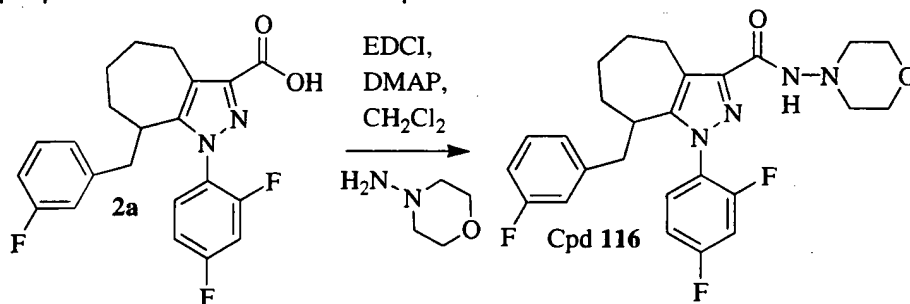
Comp.	Nome	MS
125	morfolin-4-ilamida de ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	449
126	morfolin-4-ilamida de ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	449
127	morfolin-4-ilamida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	547
128	piperidin-1-ilamida de ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	447
160	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	470,1
232	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[(8R*)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	454
233	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[(8S*)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	454
235	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 2-[8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	454
236	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,	468
237	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico.	468

Exemplo 2

morfolin-4-ilamida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico (Composto **116**)

**Legenda da figura: Reagente de Jones - Acetona**

- 5 Reagente de Jones (5,75 mL, 8,6 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbaldeído Composto **1h** (1,65 g, 4,31 mmol) em acetona (20 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de N₂. A suspensão resultante foi agitada durante a noite, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente, em seguida filtrada através de uma almofada de celita para fornecer
- 10 ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico Composto **2a** como um sólido.



- EDCI (0,19 g, 0,99 mmol), DMAP (8 mg), e morfolin-4-ilamina
- 15 (0,035g, 0,33 mmol) foram adicionados a uma solução de Composto **2a** (0,13 g, 0,33 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de N₂. A mistura foi agitada durante 6 horas, ao mesmo tempo que aquecendo para a temperatura ambiente. A camada orgânica foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia flash usando 15% EtOAc em hexano para fornecer
- 20 Composto **116** (0,10 g, 65%) como um sólido branco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,6 (s, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,93 - 6,38 (m, 5H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 4H), 2,96 - 2,90 (m, 6H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,09 - 1,91

(m, 4H), 1,80 - 1,62 (m, 1H), 1,49 - 1,36 (m, 1H).

Seguindo as etapas relevantes no procedimento de Exemplo 2 e substituindo os materiais de partida apropriados, reagentes e solventes, os seguintes compostos foram preparados:

Comp.	Nome	MS
1	(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida de ácido 1-(4-fluoro-fenila)-8-(4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	514
2	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-ciclohexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	522,3

Comp.	Nome	MS
4	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	522,3
5	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	490
6	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	492,3
7	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	490,2
8	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	490,2
9	(hexaidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	506,2
10	(1-adamantan-1-il-etil)-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	548,3
11	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	522,3
12	adamantan-2-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	520,4
13	adamantan-2-ilamida de ácido 8-(2-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	520,3

Comp.	Nome	MS
14	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	586,2
15	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	586,2
16	adamantan-2-ilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	522,3
17	adamantan-2-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	582,2
18	8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ácido adamantan-2-ilamida,	582
19	8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ácido adamantan-1-ilamida,	520,3
20	8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ácido adamantan-1-ilamida,	520,2
21	8-(2-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ácido adamantan-1-ilamida,	520,2
22	adamantan-1-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	584,1
23	ciclobutilamida de ácido 8-(2-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	440,2

Comp.	Nome	MS
24	ciclobutilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	502
25	ciclobutilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	502
26	4-trifluorometil-benzilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	609
27	piperidin-1-ilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	556,2 (M+Na)
28	piperidin-1-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	533
29	ciclobutilamida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	484,2
30	ciclobutilamida de ácido 1,8-bis-(4-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	483,1
31	ciclopropilamida de ácido 8-(2-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	426,1
32	ciclopropilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	426,1
33	ciclopropilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	426,1
34	ciclopropilamida de ácido 1,8-bis-(4-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	492,1 (M+Na)
35	ciclopropilamida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	470,1

Comp.	Nome	MS
36	ciclobutilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	440,2
37	ciclobutilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	440,2
38	ciclopropilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	488,1
39	ciclobutilamida de ácido 8-(2-cloro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	372,1
40	8-(2-cloro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	454,2
41	ciclobutilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	486,1
42	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	568,2
43	ciclobutilamida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	424,2
44	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	506,2
45	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	474,3
46	éster de terc-butila de ácido 4-[[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-piperidine-1-carboxílico,	553,3

Comp.	Nome	MS
47	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	482
48	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	450
49	ciclopropilamida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	410,2
50	piperidin-1-ilamida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	453,3
51	cicloexilaamida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	452,2
52	ciclopentilamida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	438,3
53	benzilamida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	460,2
54	[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	515,2
55	[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	490,2
56	ciclopropilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	410,2
57	ciclobutilamida ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	424,2
58	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	506,2

Comp.	Nome	MS
59	ciclopentilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	438,3
60	[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	515,2
61	benzilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	460,2
62	piperidin-1-ilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	453,1
63	éster de metila de ácido (2S)-2-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiônico,	550,3
64	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	474,2
65	4-trifluorometil-benzilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	528,2
66	[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8R)-1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	490,4
67	[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8S)-1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	490,2
68	piperidin-1-ilamida de ácido 1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	429
69	3-trifluorometil-benzilamida de ácido 1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	504

Comp.	Nome	MS
70	ciclobutilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	486,1
71	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	568,2
72	éster de metila de ácido (2S)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,	612,2
73	éster de metila de ácido (2S)-2-[[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,	550,2
74	éster de etila de ácido (2S,3R)-3-[[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-carboxílico,	534,3
76	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	554
77	éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,	613,2
78	éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico	613,2
79	éster de etila de ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2,2,1]hept-5-ene-2-carboxílico,	596,2

Comp.	Nome	MS
80	éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico	611,2
81	éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,	632,1 (M+Na)
82	éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico	548,3
83	éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico	548,3
84	piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	516,3
85	piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	516,2
86	(2,2,2-trifluoro-etil)-amida de ácido 1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	428
87	éster de metila de ácido (2R)-2-[(1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,	526
88	éster, de etila de ácido (2S,3R)-3-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico,	534,1
89	morfolin-4-ilamida ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	455
90	morfolin-4-ilamida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	455,1

Comp.	Nome	MS
91	morfolin-4-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico	517,9
92	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico	536,2
95	éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,	578,3
97	[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	536,2
98	éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,	578,2
99	éster de etila de ácido (2S,3R)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxílico,	564
100	[(1R,2S)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	532,5
102	éster de metila de ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,	626
103	éster de metila de ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico	628

Comp.	Nome	MS
105	éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,	536
106	éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,	536
109	éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,	614
110	éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,	566
111	éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,	566
112	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8 <i>R</i>)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	580
113	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8 <i>S</i>)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	580
114	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8 <i>R</i>)-1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	502
115	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8 <i>S</i>)-1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	502

Comp.	Nome	MS
117	morfolin-4-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	533
118	[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona,	470
119	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	532
120	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8 <i>R</i>)-1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	502
121	[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8 <i>S</i>)-1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	502
129	benzilamida de ácido 8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	378
130	benzilamida de ácido 8-(4-fluoro-benzil)-1-metanossulfonil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	456
158	[(1 <i>S</i>)-1-hidroximetil-2-metil-propil]-amida de ácido (8 <i>R</i>)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	556 (M+Na)
159	[(1 <i>S</i>)-1-hidroximetil-2-metil-propil]-amida de ácido (8 <i>S</i>)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	556 (M+Na)
161	[(1 <i>S</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8 <i>R</i>)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	570
162	[(1 <i>S</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8 <i>S</i>)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	570

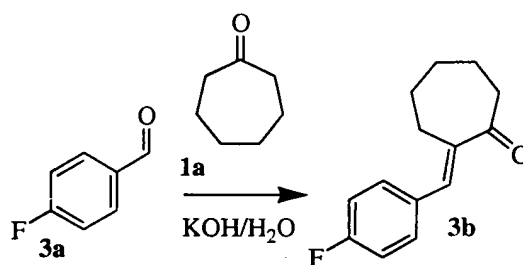
Comp.	Nome	MS
163	[(1 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	582
164	[(1 <i>S</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	424
165	[(1 <i>R</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico	424
166	[(1 <i>S</i>)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	438,1
167	[(1 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	438,1
168	[(1 <i>S</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	520,2
169	[(1 <i>S</i>)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	538
172	[(1 <i>S</i>)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	538
173	1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico ácido [(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida	504,1
174	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	474,1

Comp.	Nome	MS
175	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	554,1
176	[(1 <i>R</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	570
177	[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(7-cloro-quinolin-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	569
178	[(1 <i>R</i>)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	588,2
179	[(1 <i>S</i>)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	590,1
186	[(1 <i>R</i>)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	584,1
187	[(1 <i>R</i>)-1-benzil-2-cloro-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	602
218	éster de etila de ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-[[1-(4-fluoro-fenila)-8-(4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,	544
228	(8 <i>S</i>)- [(1 <i>R</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	424

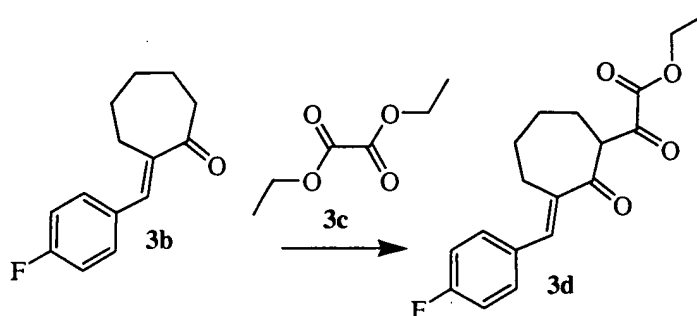
Comp.	Nome	MS
229	(8 <i>R</i>)- [(1 <i>R</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	424
230	(8 <i>R</i>)- [(1 <i>S</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	424
231	(8 <i>S</i>)- [(1 <i>S</i>)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	424

Exemplo 3

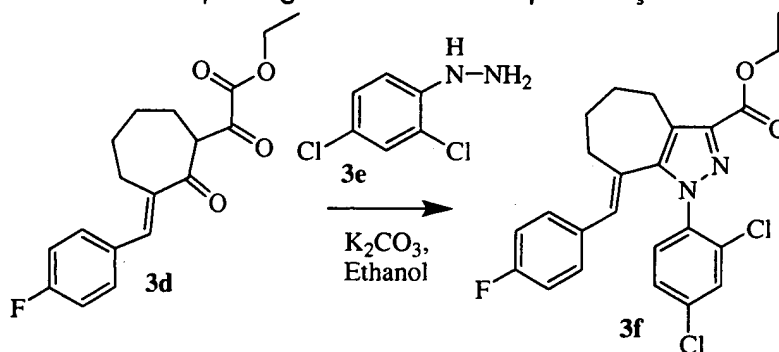
[(1*R*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8*E*)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluorobenzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico. (Composto 146)



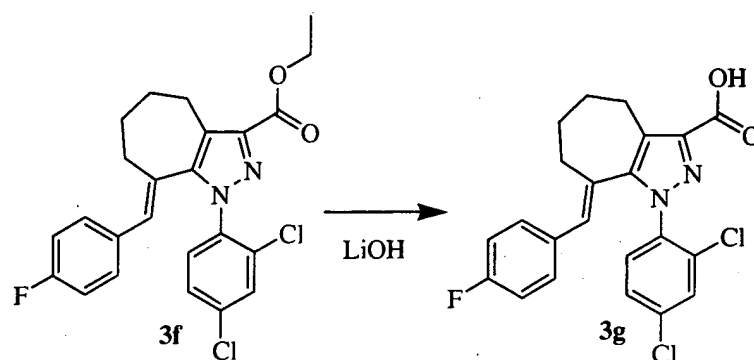
- 5 Uma solução de KOH (0,25 g, 4,46 mmol) em água (4,4 mL) foi adicionada a 4-fluoro-benzaldeído Composto **3a** (1,07 mL, 10 mmol) e a suspensão foi aquecida para 65°C. Composto de cicloheptanona **1a** (1,18 mL, 10 mmol) foi adicionado em gotas durante um período de 15 minutos. A mistura foi refluxada durante 5 horas, em seguida agitada durante a noite em
- 10 temperatura ambiente. A mistura de reação foi acidificada com 1N de HCl (26 mL) e extraída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre Na₂SO₄, em seguida filtrada e concentrada. O resíduo amarelo resultante foi purificado em uma coluna de sílica gel (usando com 6% EtOAc/Hexano) para fornecer 2-(4-fluoro-benzilideno)-cicloheptanona
- 15 Composto **3b** (1,1 g, 50,4%).



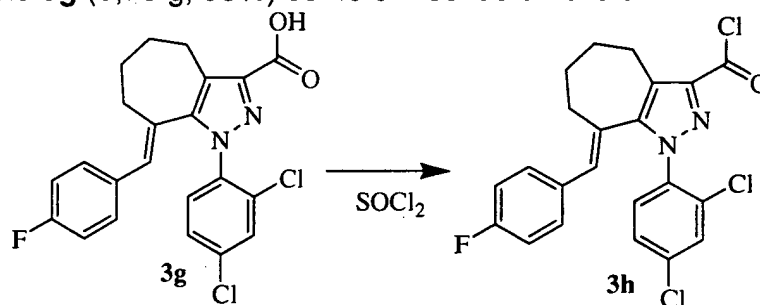
Uma solução de Composto **3b** (1,1 g, 5,04 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado em gotas a uma solução de LHMDs (5,04 mL, 1M solução in THF) a -78 °C e a mistura foi agitada a -78 °C durante 1 hora. Éster de dietila de ácido oxálico Composto **3c** (0,68 mL, 5,04 mmol) foi adicionado em gotas e a mistura foi agitada a -78 °C durante 1 hora. A mistura foi deixada aquecer gradualmente para a temperatura ambiente e foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi acidificada com 1N de HCl e extraída com EtOAc (150 mL). A camada orgânica foi lavada com 1N de HCl (1x) e água (2x), secada sobre sulfato de sódio, em seguida filtrada e concentrada para fornecer éster de etila de ácido [3-(4-fluorobenzilideno)-2-oxo-cicloeptil]-oxo-acético Composto **3d** como um óleo amarelo que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.



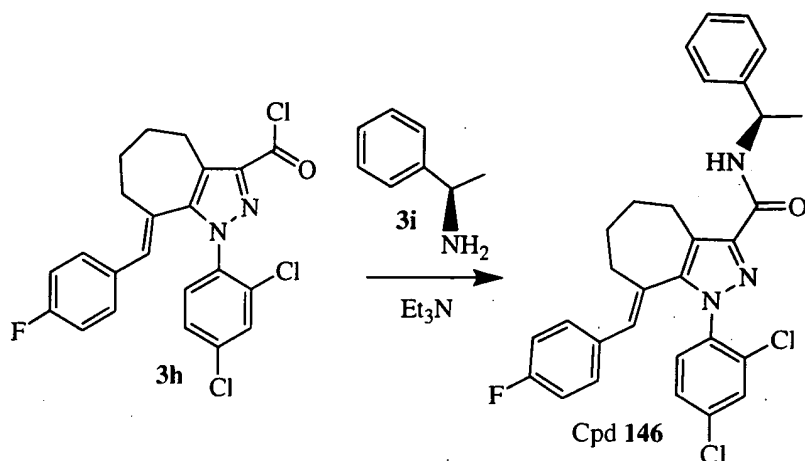
K_2CO_3 (1,39 g, 10,08 mmol) e (2,4-dicloro-fenila)-hidrazina Composto **3e** (0,89 g, 5,04 mmol) foram adicionados a uma suspensão de Composto **3d** (5,04 mmol) in etanol (30 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida filtrada e lavada com etanol (20 mL). O filtrado foi concentrado e purificado sobre coluna de sílica gel (usando 20% EtOAc/Hexano) para fornecer éster de etila de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluorobenzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico (0,8 g, 34,5%, durante as duas últimas etapas).



- Composto **3f** (0,8 g, 1,74 mmol) foi dissolvido em uma mistura de THF (18 mL) e etanol (2 mL), em seguida LiOH aquoso (0,25 g, 10,4 mmol em 6 mL de água) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida concentrada e acidificada com 1N de HCl (50 mL). A solução aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL) e a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio, em seguida filtrada e concentrada para fornecer 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico ácido Composto **3g** (0,73 g, 98%) como um sólido amarelo.



- 10 SOCl_2 (0,99 mL, 13,5 mmol) foi adicionado a uma solução de Composto **3g** (0,73 g, 1,69 mmol) em DCM (5 mL). A mistura foi refluxada durante 3 horas, em seguida concentrada sob vácuo elevado para fornecer cloreto de 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonila Composto **3h** (0,70 g, 92%) como um sólido amarelo.



Uma mistura de (*R*)-(+)- α -metil benzilamina Composto **3i** (0,065 g, 0,54 mmol) e Et_3N (0,15 mL, 1,08 mmol) foram adicionados a uma solução de Composto **3h** (0,12 g, 0,27 mmol) foi apreendida em DCM (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida diluída com DCM e lavada com HCl a 1N. A camada orgânica foi lavada com água e secada sobre sulfato de sódio, em seguida filtrada e concentrada. O resíduo amarelo resultante foi purificado em coluna de sílica gel (usando 20% de EtOAc/Hexano) para fornecer o Composto **146** (0,12 g, 84%) como um pó amarelo pálido. MS m/z 534 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Seguindo as etapas relevantes no procedimento de Exemplo 3 e substituindo os materiais de partida apropriados, reagentes e solventes, os seguintes compostos foram preparados:

Comp.	Nome	MS
131	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	550
132	[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	556
133	piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	529
134	morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	531

Comp.	Nome	MS
135	4-sulfamoil-benzilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	615
136	(8E)-N-[8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-benzenossulfonamida,	586
137	[1-(4-cloro-fenila)-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	584
138	[(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	556
139	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	550
140	[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	412
141	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	406
142	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	406
143	[(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	412
144	piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	385
145	morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	387
146	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,	534

Comp.	Nome	MS
147	[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	540
148	[(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	540
149	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	534
150	piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	513
151	morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	515
152	piridin-2-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	523
153	piridin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	523
154	(4-sulfamoil-fenila)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	601
155	(piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	537
156	(piridin-4-ilmetil)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	537
157	(2-piridin-2-il-etil)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	551
170	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	483

Comp.	Nome	MS
171	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	483
180	[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	489
181	[(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	489
182	piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	462
183	morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	462
184	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(4-sulfamoil-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	561
185	[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(4-sulfamoil-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	567
188	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,	561
189	[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	522
190	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico	516
191	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	516
192	[(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	522
193	piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	495

Comp.	Nome	MS
194	morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	497
195	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	550
196	[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	556
197	[(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	556
198	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	550
199	piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	529
200	morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	531
201	(8E)-[8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-morfolin-4-il-metanona,	516
202	[(1R)-1-fenil-propil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	548
203	[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico	550
204	[(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	550
205	(1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	548

Comp.	Nome	MS
206	(8E)-[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona,	575
207	(1R)-indan-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	546
208	[(1S,2R)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	562
209	(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	560
210	(piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	533
211	(1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	560
212	[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	546
213	[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	546
214	[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	552
215	[(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	562
216	(1R)-indan-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	558

Comp.	Nome	MS
217	piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	525
219	[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	488
220	[(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	552
221	[(1R,2R)-2-hidróxi-ciclopentil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	526
222	(1-piridin-2-il-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	547
223	(8E)-[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,	370
224	(1-piridin-2-il-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	535
225	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	535
226	(hexaidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	551
227	[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	547
234	[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	422
238	éster de metila de ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,	482

Comp.	Nome	MS
239	[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	422
240	éster de metila de ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,	482
241	éster de metila de ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico	480
242	[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	420
243	(8E)-[8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-imidazol-1-il-metanona,	351
244	[1-hidroximetil-2-(4-hidróxi-fenila)-etil]-amida de ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	450
245	éster de metila de ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,	482
246	[1-hidroximetil-2-(4-hidróxi-fenila)-etil]-amida de ácido (8E)-(2S)-8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,	452
247	éster de metila de ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,	482
248	éster de metila de ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico.	480

Compostos adicionais podem ser preparados de acordo com os **Métodos Sintéticos** da presente invenção por alguém versado na técnica, diferindo apenas em materiais de partida possíveis, reagentes e condições usadas nos presentes métodos.

Exemplos Biológicos

Os seguintes exemplos ilustram que os compostos da presente invenção moduladores de receptor CB são úteis para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinoide em um indivíduo em necessidade disto.

Exemplo 1

5 *Ensaio de Ligação para Agonistas ou Agonistas inversos de CB1 ou CB2*

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

No dia do ensaio, a pélete foi descongelada sobre gelo e diluída em tampão de ensaio (50 mM de Tris-HCl, 5 mM de MgCl₂, 2,5 mM de EDTA, 0,5 mg/mL de albumina de soro bovino livre de ácido graxo, pH 7,5). A pélete de membrana diluída foi adicionada com tampão, ou um composto teste ou veículo padrão e o radioligando [³H]-CP-55,940 (0,2 nM) às cavidades de uma placa de polipropileno de 96 cavidades. Ligação não-específica foi avaliada em cavidades contendo WIN 55,212 (10 uM). A placa foi coberta e incubada durante 90 minutos a 30 °C. Os conteúdos foram em seguida aspirados sobre uma Placa de base filtrante Packard Unifilter GF/C pré-umidecida com polietilenoimina a 0,5%. As cavidades de placa de polipropileno foram enxaguadas e aspiradas sete vezes com uma solução de 0,9% de saline - 0,5% de Tween 20. A placa Unifilter foi secada, um coquetel de cintilação foi adicionado a cada cavidade e as contas representando

ligação foram quantificadas em uma registradora de cintilação TopCount.

Resultados de Ligação de Receptor CB1 e CB2

Para os compostos testados, um valor de ligação de IC₅₀ foi obtido de estudos de inibição percentual em que várias concentrações teste foram usadas. O valor de ligação foi calculado por regressão linear.

Para compostos sem um valor de ligação IC₅₀, a inibição percentual (%) foi obtida em uma concentração teste de ⁽¹⁾ 1 µM, ⁽²⁾ 0,2 µM, ⁽³⁾ 0,0001 µM, ⁽⁴⁾ 0,0003 µM, ⁽⁵⁾ o valor mostrado é uma inibição percentual média, ⁽⁶⁾ 2 µM, ⁽⁷⁾ 0,015 µM, ⁽⁸⁾ 0,25 µM, ⁽⁹⁾ 0,003 µM, ⁽¹⁰⁾ 0,5 µM, ⁽¹¹⁾ 0,002 µM, ⁽¹²⁾ 0,008 µM ou ⁽¹³⁾ 0,0125 µM.

Tabela 1

IC₅₀ de Ligação de Receptor CB1 Canabinóide (µM)

<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp.</u>	<u>IC₅₀</u>
	68 ⁽⁸⁾ 0%	157	0,1, ⁽²⁾ 68%
	69 ⁽⁸⁾ 23%	158	⁽²⁾ 14%
	70 ⁽⁵⁾ 37%	159	⁽²⁾ 40%
	71 ⁽⁵⁾ 43%	160	⁽²⁾ 2%
	72 ⁽⁵⁾ 38%	161	⁽²⁾ 35%
	73 ⁽⁵⁾ 24%	162	⁽²⁾ 16%
	74 ⁽⁵⁾ 1%	163	⁽²⁾ 44%
	75 0,2, ⁽⁵⁾ 77%	164	⁽²⁾ 26%
	76 ⁽⁵⁾ 44%	165	⁽²⁾ 79%
	77 51%, ⁽⁵⁾ 57%, ⁽¹⁾ 44%	166	⁽²⁾ 24%
	78 0,4, ⁽⁵⁾ 59%	167	⁽²⁾ 57%
	79 ⁽⁵⁾ 37%	168	⁽²⁾ 18%
	80 0,7, ⁽⁵⁾ 51%	169	⁽²⁾ 24%
1	81 ⁽⁵⁾ 42%	170	⁽²⁾ 29%
	82 1, ⁽⁵⁾ 46%	171	⁽²⁾ 2%
	83 0,1, ⁽⁵⁾ 90%	172	⁽²⁾ 64%
	84 0,7, ⁽⁵⁾ 67%	173	⁽²⁾ 32%
	85 ⁽⁵⁾ 39%	174	⁽²⁾ 0%

<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp.</u>	<u>IC₅₀</u>
	86 (8) 0%	175	(2) 30%
	87 (8) 4%	176	(2) 4%
	88 (1) 2%	177	(2) 4%
	89 (1) 11%	178	(2) 29%
2	90 (1) 1%	179	(2) 0%
3	91 0,3, (1) 68%	180	(2) 40%
4	92 0,1, (1) 86%	181	(2) 32%
5	93 0,4, (1) 70%	182	(2) 21%
6	94 (1) 38%	183	(2) 0%
7	95 (1) 36%	184	0,05, (2) 78%
8	96 (1) 0%	185	0,03, (2) 75%
9	97 (1) 38%	186	(2) 12%
10	98 (1) 51%	187	(2) 12%
11	99 (1) 17%	188	0,1, (2) 64%
12	100 (1) 31%	189	0,05, (2) 78%
13	101 (1) 28%	190	0,08, (2) 76%
14	102 0,6, (1) 77%, (10) 55%	191	(2) 47%
15	103 0,3, (1) 76%, (10) 56%	192	(2) 45%
16	104 (1) 19%	193	(2) 43%
17	105 (1) 2%	194	(2) 19%
18	106 (1) 45%	195	(2) 63%
19	107 0,3, (1) 72%, (10) 59%	196	(2) 67%
20	108 44%, (1) 55%, (10) 33%	197	0,03, (2) 83%
21	109 0,3, (1) 72%, (10) 60%	198	0,02, (2) 87%
22	110 56%, (1) 63%, (10) 48%	199	(2) 30%

<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp. IC₅₀</u>
23	111 54%, ⁽¹⁾ 62%, ⁽¹⁰⁾ 45%	200	⁽²⁾ 15%
24	112 ⁽¹⁾ 49%	201	⁽²⁾ 11%
25	113 53%, ⁽¹⁾ 62%, ⁽¹⁰⁾ 44%	202	0,01, ⁽²⁾ 91%
26	114 ⁽¹⁾ 17%	203	⁽²⁾ 37%
27	115 0,5, ⁽¹⁾ 79%, ⁽¹⁰⁾ 67%	204	0,03, ⁽²⁾ 88%
28	116 ⁽¹⁾ 14%	205	0,02, ⁽²⁾ 93%
29	117 ⁽¹⁾ 44%	206	0,08, ⁽²⁾ 73%
30	118 ⁽¹⁾ 4%	207	0,02, ⁽²⁾ 90%
31	119 ⁽¹⁾ 39%	208	0,07, ⁽²⁾ 76%
32	120 ⁽¹⁾ 9%	209	0,03, ⁽²⁾ 88%
33	121 0,4, ⁽¹⁾ 80%, ⁽¹⁰⁾ 70%	210	0,04, ⁽²⁾ 76%
34	122 ⁽¹⁾ 0%	211	0,007, ⁽²⁾ 92%
35	123 ⁽¹⁾ 47%	212	0,006, ⁽²⁾ 94%
36	124 ⁽¹⁾ 14%	213	0,06, ⁽²⁾ 71%
37	125 ⁽¹⁾ 0%	214	0,007, ⁽²⁾ 95%
38	126 ⁽¹⁾ 0%	215	0,01, ⁽²⁾ 88%
39	127 ⁽¹⁾ 36%	216	0,009, ⁽²⁾ 91%
40	128 ⁽¹⁾ 0%	217	0,06, ⁽²⁾ 75%
41	129 94%, ⁽⁸⁾ 100%, ⁽¹²⁾ 90%, ⁽¹¹⁾ 92%	222	0,03, ⁽²⁾ 48%
42	130 0,06, ⁽⁸⁾ 84%	223	⁽²⁾ 40%
43	131 0,006, ⁽⁸⁾ 93%, ⁽⁷⁾ 53%	224	0,008, ⁽²⁾ 87%
44	132 0,005, ⁽⁸⁾ 94%, ⁽⁷⁾ 64%	225	0,005, 0,006, 0,007, ⁽²⁾ 90%, ⁽²⁾ 89%, ⁽⁵⁾ 96%
45	133 0,1, ⁽⁸⁾ 66%	226	0,04, ⁽²⁾ 72%

<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp. IC₅₀</u>
46	134 ⁽⁸⁾ 58%	227	0,009, ⁽²⁾ 90%
47	135 0,05, ⁽⁸⁾ 65%	228	⁽²⁾ 0%
48	136 ⁽⁸⁾ 39%	229	0,06, ⁽²⁾ 73%
49	137 0,01, ⁽⁸⁾ 77%, ⁽⁷⁾ 57%	230	0,3
50	138 0,03, ⁽²⁾ 71%	231	0,3
51	139 0,05, ⁽²⁾ 72%	232	0,3, ⁽²⁾ 0%
52	140 0,006, ⁽²⁾ 97%	233	⁽²⁾ 0%
53	141 0,006, ⁽²⁾ 95%	234	0,02, ⁽²⁾ 87%
54	142 0,01, ⁽²⁾ 83%	235	⁽²⁾ 0%
55	143 0,002, 77%, ⁽²⁾ 99%, ⁽¹¹⁾ 55%	236	⁽²⁾ 0%
56	144 0,03, ⁽²⁾ 69%	237	0,3, ⁽²⁾ 0%
	145 ⁽²⁾ 54%	238	0,03, ⁽²⁾ 85%
57	146 0,008, 0,01, ⁽²⁾ 93%, ⁽²⁾ 94%	239	0,03, ⁽²⁾ 80%
58	147 0,007, ⁽²⁾ 94%	240	0,2, ⁽²⁾ 35%
59	148 0,08, ⁽²⁾ 69%	241	0,2, ⁽²⁾ 33%
60	149 0,1, ⁽²⁾ 66%	242	0,02, ⁽²⁾ 80%
61	150 0,1, ⁽²⁾ 65%	243	⁽²⁾ 0%
62	151 ⁽²⁾ 51%	244	0,1, ⁽²⁾ 68%
63	152 47%, ⁽²⁾ 66%, ⁽¹³⁾ 28%	245	0,006, ⁽²⁾ 68%
64	153 ⁽²⁾ 44%	246	⁽²⁾ 0%
65	154 ⁽²⁾ 33%	247	0,002, ⁽²⁾ 91%
66	155 0,07, ⁽²⁾ 72%	248	0,007, ⁽²⁾ 89%
67	156 ⁽²⁾ 50%		

Tabela 2

IC₅₀ de Ligação de Receptor de CB2 Canabinóide (μM)

<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp</u>	<u>IC₅₀</u>
------------------------------	------------------------------	-------------	------------------------

<u>Comp. IC₅₀</u>		<u>Comp. IC₅₀</u>	<u>Comp IC₅₀</u>
		69	(8) 12%
		70	3%
		71	32%
		72	10%
		73	8%
		74	10%
		75	27%
		76	38%
		77	28%
		78	23%
		79	29%
		80	23%
		81	28%
1	0,3	82	0,06, ⁽⁵⁾ 88%
		83	0,01, ⁽⁵⁾ 98%
		84	11%
		85	5%
		86	(8) 22%
		87	(8) 0%
		88	32%
		89	0%
		90	2%
2	53%	91	0%
3	26%	92	0,2, ⁽¹⁾ 82%
4	36%	93	58%
5	34%	94	1%
6	4%	95	35%
7	12%	96	72%, ⁽¹⁾ 94%, ⁽⁷⁾ 50%
8	5%	97	0,3, ⁽¹⁾ 71%
9	4%	98	43%
		158	(2) 0%
		159	(2) 3%
		160	(2) 75%
		161	(2) 3%
		162	(2) 5%
		163	(2) 7%
		164	(2) 94%
		165	(2) 98%
		166	(2) 75%
		167	(2) 97%
		168	(2) 11%
		169	(2) 14%
		170	(2) 27%
		171	(2) 38%
		172	(2) 41%
		173	(2) 19%
		174	(2) 33%
		175	(2) 36%
		176	(2) 43%
		177	(2) 27%
		178	(2) 29%
		179	(2) 29%
		180	(2) 86%
		181	(2) 57%
		182	(2) 31%
		183	(2) 14%
		184	(2) 27%
		185	(2) 56%
		186	(2) 58%
		187	(2) 23%

Comp. IC ₅₀		Comp. IC ₅₀		Comp	IC ₅₀
10	8%	99	24%	188	(2) 36%
11	21%	100	9%	189	(2) 17%
12	31%	101	0,04, ⁽¹⁾ 97%	190	(2) 12%
13	14%	102	59%	191	(2) 7%
14	7%	103	57%	192	(2) 7%
15	54%	104	93%	193	(2) 16%
16	68%	105	82%	194	(2) 10%
17	11%	106	95%	195	(2) 37%
18	23%	107	64%	196	(2) 49%
19	51%	108	100%	197	(2) 67%
20	28%	109	48%	198	(2) 68%
21	26%	110	59%	199	(2) 30%
22	25%	111	65%	200	(2) 6%
23	24%	112	16%	201	(2) 0%
24	0%	113	28%	202	(2) 9%
25	19%	114	47%	203	(2) 30%
26	29%, 35%, ⁽⁶⁾ 22%	⁽¹⁾ 115	99%	204	(2) 34%
27	0%	116	24%	205	(2) 27%
28	11%	117	22%	206	(2) 22%
29	18%	118	31%	207	(2) 1%
30	0,6, ⁽¹⁾ 65%	119	38%	208	(2) 31%
31	35%	120	16%	209	(2) 8%
32	0%	121	95%	210	(2) 49%
33	0%	122	0%	211	(2) 37%
34	0%	123	14%	212	(2) 42%
35	36%	124	47%	213	(2) 19%
36	0%	125	30%	214	(2) 43%
37	10%	126	65%	215	(2) 24%
38	0%	127	0%	216	(2) 33%

Comp. IC ₅₀		Comp. IC ₅₀		Comp	IC ₅₀
39	30%	128	0%	217	(2) 52%
40	75%, 84%, (7) 65%	(1) 129	(8) 86%	221	(2) 24%
41	46%	130	(8) 98%	222	(2) 41%
42	0,3, (1) 52%	131	(8) 34%	223	(2) 58%
43	42%	132	(8) 42%	224	(2) 4%
44	0,6, (1) 75%	133	(8) 29%	225	(1) 16%, (2) 6%, (2) 9%
45	42%	134	(8) 28%	226	(2) 48%
46	0%	135	(8) 25%	227	(2) 19%
47	0,03, (1) 94%	136	(8) 18%	228	(2) 45%
48	42%	137	(8) 0%	229	0,02, (2) 95%
49	9%	138	(2) 22%	230	0,04
50	31%	139	(2) 30%	231	0,2
51	30%	140	(2) 100%	232	0,06, (2) 81%
52	21%	141	(2) 97%	233	(2) 20%
53	52%	142	(2) 98%	234	0,06, (2) 93%
54	41%	143	(2) 100%	235	(2) 41%
55	18%	144	(2) 90%	236	(2) 41%
56	42%	145	(2) 68%	237	0,1, (2) 64%
57	29%	146	2,3, 3%, (2) 10%	238	0,01, (2) 93%

<u>Comp. IC₅₀</u>		<u>Comp. IC₅₀</u>		<u>Comp IC₅₀</u>	
58	74%, (¹) 98%, (⁷) 65%	147	(²) 23%	239	0,02, (²) 91%
59	60%	148	(²) 39%	240	0,04, (²) 78%
60	38%	149	(²) 4%	241	0,1, (²) 62%
61	71%	150	(²) 3%	242	0,1, (²) 50%
62	5%	151	(²) 15%	243	(²) 0%
63	69%	152	(²) 21%	244	0,02, (²) 78%
64	0,6, (¹) 70%	153	(²) 0%	245	0,002, (²) 93%
65	52%	154	(²) 7%	246	(²) 15%
66	33%	155	(²) 8%	247	0,001, (²) 96%
67	55%	156	(²) 36%	248	0,003, (²) 96%
68	(⁸) 27%	157	(²) 5%		

Exemplo 2

Ensaio Com Base em Célula Funcional quanto aos Efeitos de Agonista e Agonista Inverso de CB1 ou CB2 sobre a Atividade de Adenilato ciclase Intra-celular

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

Em linha de base, ou durante condições de ligação de não-ligando, estes receptores são constitutivamente ativos e tonicamente supri-

mem a atividade de adenilato ciclase. A ligação de um agonista causa ainda a ativação de receptor e produz a supressão adicional de atividade de adenilato ciclase. A ligação de um agonista inverso inibe a atividade constitutiva dos receptores e resulta em um aumento em atividade de adenilato ciclase.

- 5 Monitorando a atividade de adenilato ciclase intracelular, a capacidade dos compostos agirem como agonistas ou agonistas inversos pode ser determinada.

Ensaio

- Os compostos teste foram avaliados em células SK-N-MC que, usando procedimentos de transfecção padrão, foram estavelmente transfectadas com cDNA humano para receptor pcDNA3-CRE β -gal e pcDNA3 CB1 (humano) ou receptor CD2 de pcDNA3 (humano). Expressando CRE β -gal, as células produziram β -galactosidase em resposta à ativação de promotor de CRE por cAMP. Células expressando CRE β -gal e o receptor de CB1 ou CB2 humano produzirá menos β -galactosidase quando tratado com um agonista de CB1/CB2 e produzirá mais β -galactosidase quando tratado com um agonista inverso CB1/CB2.

Crescimento celular

- As células foram desenvolvidas em placas de 96 cavidades sob condições de cultura celular padrão a 37 °C em uma atmosfera de CO₂ a 5%. Após 3 dias, os meios foram removidos e um composto teste em meios (em que os meios foram suplementados com 2 mM de L-glutamina, 1M de piruvato de sódio, FBS de ácido graxo baixo a 0,1% (soro bovino fetal) e antibióticos) foi adicionado à célula. As placas foram incubadas durante 30 minutos a 37 °C e as células de placa foram em seguida tratadas com forskolin durante um período de 4 - 6 horas, em seguida lavadas e lisadas. A atividade de Beta-galactosidase foi quantificada usando reagentes de kit comercialmente disponível (Promega Corp. Madison, WI) e uma Leitora de Placa Vmax (Molecular Devices, Inc).

- 30 *Mudança Mediada por Receptor de CB1 em Expressão de β -gal de CRE*

Para células expressando β -gal de CRE e o receptor de CB1,

Agonistas CB1 reduziram a atividade de β -galactosidase de uma maneira dependente da dose e Agonistas inversos de CB1 aumentaram a atividade de β -galactosidase de uma maneira dependente da dose.

- 5 A mudança em atividade de β -galactosidase foi determinada estabelecendo-se um valor de atividade de célula tratada com veículo em 100% e expressando a atividade de β -galactosidase avaliada em uma célula tratada com o composto correspondente como um percentual da atividade da célula tratada com o veículo.

Resultados de Receptor de CB1

- 10 O valor EC_{50} para atividade funcional para os compostos testados foi calculado por regressão linear e foi obtido de estudos em que concentrações de composto variáveis foram usadas.

- Onde um valor EC_{50} não foi obtido para um composto teste, o valor mostrado (em %) representa a mudança em atividade funcional e foi obtido de um estudo em que uma concentração de composto foi usada.
- 15

Tabela 3

EC_{50} de Agonista Inverso Funcional de Receptor de CB1 (μ M)

<u>Comp</u>	<u>EC_{50}</u>	<u>Comp</u>	<u>EC_{50}</u>	<u>Comp</u>	<u>EC_{50}</u>
		111	0,09	157	0,04
		112	0,06	172	0,1
3	0,07	113	0,1	184	0,003
8	0,4	114	0,04	185	<0,003
25	1,2	117	0,3	188	0,01
26	0,6	118	0,1	189	0,01
28	0,05	120	0,1	190	0,009
41	0,1	122	0,06	197	0,003
42	0,3	123	2,9	202	0,009
45	1,1	124	3,4	204	0,003
48	0,3	128	2,7	205	0,009
55	0,4	131	<0,03	206	0,01
75	0,07	132	0,01	207	0,007
77	0,1	133	0,03	208	0,01

<u>Comp</u>	<u>EC₅₀</u>	<u>Comp</u>	<u>EC₅₀</u>	<u>Comp</u>	<u>EC₅₀</u>
78	0,2	134	0,01	209	0,01
79	0,5	135	<0,03	210	0,02
80	0,06	136	0,03	211	0,02
81	0,3	137	0,03	212	0,02
84	0,1	138	0,1	213	0,01
85	0,3	146	0,02	214	0,03
91	0,07	147	0,03	215	0,01
92	0,09	148	0,2	216	0,05
93	0,05	149	0,06	217	0,02
94	0,2	150	0,02	222	0,03
99	0,2	151	0,06	224	0,004
102	0,07	152	0,2	225	0,001
104	0,1	155	0,03	226	0,003
110	0,1	156	0,09	227	0,002

Tabela 4

EC₅₀ de Agonista Funcional de Receptor de CB1 (μM)

<u>Comp</u>	<u>EC₅₀</u>	<u>Comp</u>	<u>EC₅₀</u>	<u>Comp</u>	<u>EC₅₀</u>
		83	1,7	165	0,03
		107	19,8	167	0,05
40	0,1	116	0,3	198	0,02
58	1,4	130	<0,03		

Tabela 5

Atividade Funcional de Receptor de CB1

<u>Comp.</u>	<u>Atividade</u>	<u>Comp.</u>	<u>Atividade</u>	<u>Comp.</u>	<u>Atividade</u>
		4	22%	68	35%
		7	32%	69	30%
		12	11%	82	20%
		14	8%	86	30%
		15	18%	87	40%

<u>Comp.</u>	<u>Atividade</u>	<u>Comp.</u>	<u>Atividade</u>	<u>Comp.</u>	<u>Atividade</u>
		17	22%	105	25%
		21	7%	109	10%
		22	24%	115	25%
		27	11%	121	35%
		44	26%	126	2%
		47	11%	127	3%
		64	24%		

Mudança Mediada por Receptor de CB2 em Expressão de Beta-gal de CRE

Para células expressando β -gal de CRE e o receptor de CB2, Agonistas de CB2 reduziram a atividade de β -galactosidase de uma maneira dependente da dose e agonistas inversos de CB2 aumentam a atividade de β -galactosidase de uma maneira dependente da dose.

A mudança em atividade de β -galactosidase foi determinada estabelecendo-se um valor de atividade de célula tratada com veículo em 100% e expressando a atividade de β -galactosidase avaliada em uma célula tratada com o composto correspondente como um percentual da atividade da célula tratada com o veículo.

Resultados de Ligação de Receptor CB2

O valor EC50 para atividade funcional para os compostos testados foi calculado por regressão linear e foi obtido de estudos em que concentrações de composto variáveis foram usadas.

O valor de 1% para o Composto 142 representa a mudança em atividade funcional e foi obtido de um estudo em que uma concentração de composto foi usada.

Exemplo 3

Tratamento Agudo (Ob/Ob Mice)

O efeito de administração de dose única, aguda de um composto da invenção é testado em camundongos ob/ob obesos hiperfágicos. Os animais são oralmente administrados (gavagem) ou composto teste ou veícu-

lo. Peso corporal, triglicerídeos de plasma e glicose de plasma são monitorados.

Espera-se que os animais administrados um composto teste tenham um decréscimo relativamente dependente da dose em peso corporal, triglicerídeos de plasma e glicose de plasma em comparação aos animais administrados veículo.

Exemplo 4

Modelo de Colite Induzida por Óleo de Mostarda

No cólon distal, o modelo de colite de óleo de mostarda é caracterizado por um padrão descontínuo de dano epitelial mucosal, edema submucosal, infiltração de células inflamatórias (incluindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos) na mucosa e submucosa, peso úmido aumentado do cólon, encolhimento do comprimento do cólon, diarreia e inflamação evidente (veja, Kimball E.S., Palmer J.M., D'Andrea M.R., Hornby P.J. e Wade P.R., Acute Indução de Colite by oil of mustard results in later development of an IBS-like accelerated upper GI transit in mice, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **2005**, 288: G1266-1273).

Indução de Colite

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

Os camundongos (9 por grupo de tratamento) foram rapidamente anestesiados com Cetamina/xilasina (Sigma, St. Louis, MO) e uma solução de 0,5% OM em etanol a 30% (50 µL) foi administrado intracolonicamente (em uma profundidade de 4 cm) por meio de uma seringa (equipada com uma agulha de 22 G de ponta de bola).

Um composto teste foi oralmente administrado um dia antes da Indução de Colite para avaliar um regime profilático ou um dia após a indução para avaliar um regime terapêutico. Um composto teste foi oralmente administrado diariamente a seguir. Dois dias após a administração OM, a última dose de composto teste foi administrada.

Três dias após a administração de OM, os animais foram sacrifi-

cados. Os cólons foram ressecados, examinados quanto a sinais de inflamação, pesados após a remoção dos conteúdos fecais e o comprimento da extremidade aboral do ceco ao anus foi medido. Os conteúdos fecais foram examinados quanto a sinais de diarreia. O cólon distal entre o 1º e o 4º centímetros foi removido e colocado em formalina tamponada neutra a 10% para análise histológica.

Observações Macroscópicas e Critérios

As observações macroscópicas de inflamação de cólon (uma medida de dano de cólon), peso e comprimento do cólon e consistência e aparência da evacuação foram designados um escore e usados para avaliar a severidade da colite.

Os quatro escores de observação para cada cólon foram combinados, pelos quais um escore combinado de 0 representa um cólon normal e um escore combinado de 15 representa um cólon maximamente afetado. Análises estatísticas foram realizados em Graphpad Prism 4,0 usando ANOVA.

		Escore de Peso				
		0	1	2	3	4
Ganho de	Peso	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Escore de comprimento				
		0	1	2	3	4
Encurta-	mento	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Escore de Evacuação				
		0	1	2	3	
Formação	de Pélete Fecal	normal (bem formada)	frouxamente modelada, úmida	amorfa, úmida, pegajosa	diarrhea	
		Damage Score				
		0	1	2	3	4

Inflamação	nenhuma observada	eritema localizado, brando	eritema mais amplamente distribuído, moderado	eritema extensamente distribuído, severo	úlceras penetrantes, lesões sangrentas
-------------------	-------------------	----------------------------	---	--	--

Exame Microscópico (Histológico)

5 Análises histológicas de tecidos consistiram em manchamento de secções de tecido embutidas em parafina com corante de hematoxilina-eosina. Os tecidos foram examinados usando microscopia de luz por um investigador que foi cegado para os grupos de amostra.

Observações histológicas e Critérios

10 As observações microscópicas de dano epitelial, infiltração celular e dano ou alteração de arquitetura de músculo liso (uma medida de dano ao músculo) foram designadas um escore e usadas para avaliar a severidade da colite.

Os escores para cada cólon foram combinados, pelos quais um escore combinado de 0 representa um cólon normal e um escore combinado de 9 representa um cólon maximamente afetado. Análises estatísticas foram realizadas em Graphpad Prism 4,0 usando ANOVA.

15 *Critérios e Observações*

		Escore de Dano Epitelial			
		0	1	2	3
Perda de Epitélio	intacto	$\leq 1/3$ perda	$> 1/3$ to $2/3$	$> 2/3$ perda	perda
		Escore de Infiltração celular			
		0	1	2	3
Áreas Focais de Infiltração	nenhuma	1-2 focais	áreas > 2 focais	áreas	N/A
Presença de Célula Infiltrada	nenhuma	$\leq 1/3$ comprimento do cólon inteiro	de $> 1/3$ to $2/3$ comprimento do cólon inteiro	$\geq 2/3$ comprimento do cólon inteiro	de

	Architecture Score			
	0	1	2	3
Dano ao Músculo (qualquer evidência de edema, hiperplasia ou perda de arquitetura)	nenhum dano observado	$\leq 1/3$ de comprimento do cólon inteiro	$\leq 2/3$ de comprimento do cólon inteiro	$\geq 2/3$ de comprimento do cólon inteiro

Resultados de Regime de Tratamento de Colite Profilático e Terapêutico

- Os resultados de Escore Macroscópico e Escore Microscópicos para cada grupo de tratamento nos regimes profiláticos e terapêuticos foram cada qual combinado em um escore médio e expresso como % de inibição de colite (% de Inib.). Teste (#) representa o número de experiências em cada nível de dose.

Tabela 1

Regime Profilático

Composto	Dose (mg/kg)	Teste (#)	% de Inib. (Macro)	% de Inib. (Micro)
96	2,5	1	$8,0 \pm 16,7$	ND
96	5	2	$10,8 \pm 13,4$	ND
108	2,5	1	$51,2 \pm 19,1$	ND
108	5	2	$13,4 \pm 13,3$	ND

Tabela 2

Regime Terapêutico

Composto	Dose (mg/kg)	Teste (#)	% de Inib. (Macro)	% de Inib. (Micro)
96	5	1	$7,6 \pm 11,5$	ND
198	5	1	$41,0 \pm 17$	ND
228	5	1	$51,7 \pm 13,2$	ND
229	5	1	$56,9 \pm 11,6$	ND
230	5	1	$25,9 \pm 24,7$	ND
231	5	1	$-19 \pm 20,7$	ND

Exemplo 5

Modelo de Colite Induzida por Sódio de Sulfato de Dextrano (DSS)

No cólon distal, o modelo de colite DSS é caracterizado por um padrão descontínuo de dano epitelial mucosal, infiltração de células inflama-
 5 tórias (incluindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos) na mucosa e submucosa, peso úmido diminuído do cólon, encolhimento do comprimento do cólon e diarreia (veja, Blumberg R.S., Saubermann L.J. e Strober W., Animal models of mucosal inflamação e their relation to human inflammatory intestino disease, *Current Opinion in Immunology*, 1999, Vol. 11: 648-656; Egger B.,
 10 Bajaj-Elliott M., MacDonald T.T., Inglin R., Eysselein, V.E. e Buchler M.W., Characterization of acute murine dextrane sodium sulphate colitis: Cytokine profile and dose dependency, *Digestion*, 2000, Vol. 62: 240-248; Stevceva L., Pavli P., Husband A.J. e Doe, W.F., The inflammatory infiltrate in the acute stage of the dextrano sulphate sodium induced colitis: B cell response differs depending on the percentage of DSS used to induce it, *BMC Clinical Pathology*, 2001, Vol 1: 3-13; e Diaz-Granados, Howe K., Lu J. e McKay D.M., Dextrano sulfate sodium-induced cólonic histopathology, but not altered epithelial ion transport, is reduced by inhibition of phosphodiesterase activity, *Amer. J. Pathology*, 2000, Vol. 156: 2169-2177).

20 *Indução de Colite*

Camundongos Balb/c fêmeas são fornecidos com uma solução de 5% DSS (peso molecular de 45 kD) em água potável ad libitum durante um período de 7 dias. A solução DSS é reabastecida diariamente e a quantidade consumida é avaliada.

25 Os camundongos são oralmente administrados com um composto teste no dia de Indução de Colite e em seguida diariamente a seguir. Seis dias após a administração de DSS inicial, a última dose de composto teste é administrada.

30 Sete dias após a administração de DSS inicial, os animais são sacrificados. Os cólons são ressecados, examinados quanto a sinais de inflamação, pesados após a remoção dos conteúdos fecais e o comprimento da extremidade aboral do ceco ao anus é medido. Os conteúdos fecais são

examinados quanto a sinais de diarreia. O cólon distal entre o 1º e o 4º centímetros é removido e colocado em formalina tamponada neutra a 10% para análise histológica.

Observações Macroscópicas e Critérios

- 5 As observações macroscópicas de inflamação de cólon (uma medida de dano de cólon), comprimento de cólon consistência e aparência da evacuação são designados um escore e usados para avaliar a severidade da colite.

- 10 Os três escores de observação para cada cólon são combinados, pelos quais um escore combinado de 0 representa um cólon normal e um escore combinado de 11 representa um cólon maximamente afetado. Análises estatísticas são realizadas em Graphpad Prism 4,0 usando ANOVA.

		Escore de Peso				
		0	1	2	3	4
Ganho de Peso	de	<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Escore de comprimento				
		0	1	2	3	4
Encurtamento		<5%	5-14%	15-24%	25-35%	>35%
		Escore de Evacuação				
		0	1	2	3	
Formação de Pélete Fecal		normal (bem formada)	frouxamente modelada, úmida	amorfa, úmida, pegajosa	Diarreia severa	
		Damage Score				
		0	1	2	3	4
Inflamação		nenhuma observada	vermelhidão observada, branda	vermelhidão mais amplamente distribuída, moderada	vermelhidão extensamente distribuída, severa	úlceras penetrantes, lesões sangrentas

Exame Microscópico (Histológico)

Análises histológicas de tecidos consiste em manchamento seções de tecido embutidas por parafina com corante de hematoxilina-eosina. Os tecidos são examinados usando microscopia de luz por um investigador que é cego para os grupos de amostra.

Observações histológicas e Critérios

As observações microscópicas de dano epitelial, infiltração celular e dano ou alteração de arquitetura de músculo liso (uma medida de dano ao músculo) são designados um escore e usados para avaliar a severidade da colite.

Os escores para cada cólon são combinados, pelos quais um escore combinado de 0 representa um cólon normal e um escore combinado de 9 representa um cólon maximamente afetado. Análises estatísticas são realizadas em Graphpad Prism 4,0 usando ANOVA.

15 Critérios e Observações

	Escore de Dano Epitelial				
	0	1	2	3	
Perda de Epitélio	intacto	≤1/3 perda	>1/3 to 2/3 perda	>2/3 perda	
	Escore de Infiltração celular				
	0	1	2	3	
Áreas Focais de Infiltração	nenhuma	1-2 áreas focais	>2 áreas focais	N/A	
Presença de Célula Infiltrada	nenhuma	≤1/3 de comprimento do cólon inteiro	>1/3 to 2/3 de comprimento do cólon inteiro	≥2/3 de comprimento do cólon inteiro	
	Architecture Score				
	0	1	2	3	
Dano ao Músculo (qualquer evidência de edema, hiperplasia ou perda de arquitetura)	nenhum dano observado	≤1/3 de comprimento do cólon inteiro	≤2/3 de comprimento do cólon inteiro	≥2/3 de comprimento do cólon inteiro	

Resultados de Regime de Tratamento de Colite

Os resultados de Escore Macroscópico e Escore Microscópicos para cada grupo de tratamento são cada qual combinado com um escore

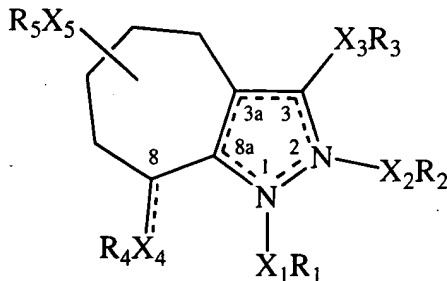
médio e expresso como % de inibição de colite (% de Inib.).

Deve-se entender que a descrição precedente da invenção e vários exemplos desta têm enfatizado certos aspectos. Numerosos outros equivalentes não especificamente elaborados em ou descritos podem todavia incluir-se no espírito e escopo da presente invenção ou das seguintes reivindicações e destinam-se a ser incluídos.

5

REIVINDICAÇÕES

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



- ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que as linhas tracejadas entre as posições 2 - 3 e as posições 3a - 8a na fórmula (I) representam localizações para cada de duas ligações duplas presentes quando X_1R_1 está presente;
- as linhas tracejadas entre as posições 3 - 3a e as posições 8a-1 na fórmula (I) representam localizações para cada de duas ligações duplas presentes quando X_2R_2 está presente;
- a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 na fórmula (I) representa a localização para uma ligação dupla;
- X_1 está ausente ou alquilenos inferior;
- X_2 está ausente ou alquilenos inferior;
- em que apenas um de X_1R_1 e X_2R_2 está presente;
- X_3 está ausente, alquilenos inferior, alquilideno inferior ou -NH-;
- quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente, ou é alquilenos inferior;
- quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente;
- X_5 está ausente ou alquilenos inferior;
- R_1 é selecionado de hidrogênio, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alquila inferior-sulfonila, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, aminossulfonila, alquila inferior-aminossulfonila, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), hidróxi ou alcóxi inferior (op

- cionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi); R_2 é selecionado de hidrogênio, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alquila inferior-sulfonila, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, aminossulfonila, alquila inferior-aminossulfonila, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), hidróxi ou alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi);
- 5 R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$, $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ ou $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente ou alquilenio inferior e R_4 é hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior, halogênio, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por hidróxi, oxo, alquila inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi) ou halogênio;
- 10 quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente e R_4 é CH-arila ou CH-heterociclila, onde arila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por hidróxi, oxo, alquila inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi) ou halogênio;
- 15 R_5 é hidrogênio, hidróxi, oxo, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoíla, carbamoílalquila, arila, arilóxi, arilalcóxi ou heterociclila;
- 20 R_6 é arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, oxo, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio,
- 25
- 30

hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoila, carbamoilalquila, arila, arilóxi, arilalcóxi ou heterociclila;

R₇ é hidrogênio ou alquila inferior;

- 5 R₈ é hidrogênio, arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, oxo, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições
10 por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoila, carbamoilalquila, arila, arilóxi, arilalcóxi ou heterociclila;

R₉ é hidrogênio ou alquila inferior;

- R₁₀ é hidrogênio, arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída por
15 um ou mais hidróxi, oxo, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoila, carbamoilalquila, aminossulfonila, alquila inferior-aminossulfonila, arila, arilóxi,
20 arilalcóxi ou heterociclila;

Z₁ e Z₂ são cada qual ausente ou alquila; e,

Z₃ está ausente, -NH-, -SO₂- ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior, carbóxi ou carbonilalcóxi).

- 25 2. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que X₁ está ausente e R₁ é selecionado de hidrogênio, alquila, alquila inferior-sulfonila, arila, C₃-C₁₂ cicloalquila ou heterociclila, onde arila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, aminossulfonila
30 ou alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio).

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isô-

mero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é $-C(O)-Z_1(R_6)$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_1 está ausente ou alquila; e, R_6 é heterociclila opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, halogênio, amino, alquila inferior-amino, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou alcóxi inferior), alcóxi inferior (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio ou hidróxi), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoila, carbamoilalquila, arila, arilóxi, arilalcóxi ou heterociclila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é $-C(O)-R_6$; X_3 está ausente; e, R_6 é heterociclila opcionalmente substituída por uma ou mais arila ou heterociclila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; R_7 é hidrogênio ou alquila inferior; Z_2 está ausente ou alquila; e, R_8 é arila, C_3-C_{12} cicloalquila ou heterociclila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_2 está ausente ou alquila; e, R_8 é arila, C_3-C_{12} cicloalquila ou heterociclila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; R_9 é hidrogênio ou alquila inferior; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é hidrogênio, arila, C_3-C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3-C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, halogênio, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio), alcóxi, carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoilalquila ou aminosulfonila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isô-

mero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -
 $C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_3 está ausente,
 $-SO_2-$ ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou
 5 mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é hidrogênio,
 arila, C_3-C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3-C_{12} cicloalquila ou
 heterociclila é cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi,
 halogênio, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por
 halogênio), alcóxi, carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoilalquila ou aminossulfoni-
 la.

10 9. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isô-
 mero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -
 $C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_3 está ausente,
 $-SO_2-$ ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou
 mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é arila opcio-
 15 nalmente substituída por um ou mais hidróxi, halogênio, alquila (opcional-
 mente substituída em uma ou mais posições por halogênio) alcóxi ou ami-
 nossulfonila.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isô-
 mero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -
 20 $C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_3 está ausente,
 $-SO_2-$ ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou
 mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é hidrogênio
 ou C_3-C_{12} cicloalquila, onde C_3-C_{12} cicloalquila é opcionalmente substituída
 por um ou mais hidróxi, alquila, alcóxi, carbóxi, carbonilalcóxi ou carbamoi-
 25 lalquila.

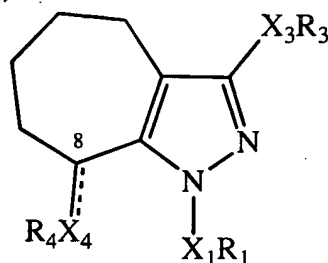
1.1. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isô-
 mero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que R_3 é -
 $C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; Z_3 está ausente,
 $-SO_2-$ ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou
 30 mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é hidrogênio
 ou heterociclila, onde heterociclila é opcionalmente substituída por um ou
 mais carbonilalcóxi.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, onde a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está ausente, X_4 está ausente ou alquilenos inferior e R_4 é arila opcionalmente substituída em uma ou mais posições por alquila inferior ou halogênio.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, onde a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está presente, X_4 está ausente e R_4 é CH-arila ou CH-heterociclila, onde arila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por alcóxi inferior ou halogênio.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que X_5 está ausente e R_5 é hidrogênio.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste também compreendendo um composto de fórmula (Ia):



ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste, em que X_1 está ausente ou alquilenos inferior; X_3 está ausente ou alquilideno inferior; X_4 está ausente ou é alquilenos inferior quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está ausente; X_4 está ausente quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está presente; R_1 é selecionado de hidrogênio, alquila, alquila inferior-sulfonila, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde arila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, aminosulfonila ou alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio); R_3 é $-C(O)-(R_6)$, $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ ou $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$; quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está ausente, R_4 é arila, onde arila é opcionalmente substituída em uma ou mais

posições por alquila inferior ou halogênio; quando a linha tracejada entre a posição 8 e X_4R_4 está presente, R_4 é CH-arila ou CH-heterociclila, onde arila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída em uma ou mais posições por alcóxi inferior ou halogênio; R_6 é heterociclila opcionalmente substituída por uma ou mais arila ou heterociclila; Z_2 está ausente ou alquila; R_8 é arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila; Z_3 está ausente, $-SO_2-$ ou alquila (onde a alquila é opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio, hidróxi ou carbonilalcóxi); e, R_{10} é hidrogênio, arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila, onde a arila, C_3 - C_{12} cicloalquila ou heterociclila é cada qual opcionalmente substituída por um ou mais hidróxi, halogênio, alquila (opcionalmente substituída em uma ou mais posições por halogênio), carbóxi, carbonilalcóxi, carbamoilalquila ou aminossulfonila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal, isômero, pró-fármaco, metabólito ou polimorfo deste selecionado de :

(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida de ácido 1-(4-metóxi-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida de ácido 1-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida de ácido 1-benzil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida de ácido 1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

(adamantan-1-ilmetil)-amida de ácido 1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

(1-adamantan-1-il-etil)-amida de ácido 1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

(1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-amida de ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

(adamantan-1-ilmetil)-amida de ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

(1-adamantan-1-il-etil)-amida de ácido 1-ciclopentil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

(adamantan-1-ilmetil)-amida de ácido 1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

éster de etila de ácido 2-[(1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

(1-adamantan-1-il-etil)-amida de ácido 1-benzil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

(adamantan-1-ilmetil)-amida de ácido 1-benzil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1*S*)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido 1-benzil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1*R*)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido 1-benzil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

éster de etila de ácido (2*S*,3*R*)-3-[(2*E*)-3-[1-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-acrililamino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

éster de etila de ácido (2*S*,3*R*)-3-[(1-benzil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

éster de etila de ácido (2*R*,3*S*)-3-[(1-benzil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

éster de terc-butila de ácido (2*S*,3*R*)-3-[(1-benzil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

éster de etila de ácido 3-[(1-benzil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil)-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

[(2*S*)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2*E*)-2-[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

[(2*S*)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 adamantan-2-ilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 adamantan-1-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-cicloexila-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 adamantan-1-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico ,
 ciclobutilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 4-trifluorometil-benzilamida de ácido 8-(4-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 ciclobutilamida de ácido 1,8-bis-(4-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 8-(2-cloro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 ciclobutilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-benzil-8-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

benzilamida de ácido 1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

ciclopentilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

benzilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

éster de metila de ácido (2S)-2-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

4-trifluorometil-benzilamida de ácido 1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8S)-1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(8R)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(8S)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

piperidin-1-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

morfolin-4-ilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

[(2S)-1,3,3-trimetil-biciclo[2,2,1]hept-2-il]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico, éster de metila de ácido (2R)-2-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-hidróxi-fenila)-propiónico,

éster de metila de ácido (2R)-2-[[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

[(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,

éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-

biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

éster de etila de ácido (2R,3S)-3-[[1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-

biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,

[(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2*E*)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,
 [(1*S*)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2*E*)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,
 éster de etila de ácido (2*R*,3*S*)-3-[[8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 éster de etila de ácido (2*R*,3*S*)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 éster de etila de ácido (2*R*,3*S*)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico,
 [(1*R*,2*S*)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8*R*)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1*R*,2*S*)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8*S*)-8-(3-cloro-benzil)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1*R*,2*S*)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8*R*)-1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1*R*,2*S*)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8*S*)-1-cicloexila-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1*R*,2*S*)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8*S*)-1-cicloexila-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido (2*E*)-2-[1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,
 morfolin-4-ilamida de ácido (2*E*)-2-[8-(4-fluoro-benzil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,
 benzilamida de ácido 8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 benzilamida de ácido 8-(4-fluoro-benzil)-1-metanossulfonil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 4-sulfamoil-benzilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (8E)-N-[8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-benzenossulfonamida,
 [1-(4-cloro-fenila)-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 morfolin-4-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 piridin-2-ilamida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (piridin-4-ilmetil)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (2-piridin-2-il-etil)-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,4-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-etenossulfônico,
 [(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-2-cloro-1-fenil-etil]-amida de ácido 1-(2,4-difluoro-fenila)-8-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-piridin-4-il-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(4-sulfamoil-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(4-sulfamoil-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-benzil-2-hidróxi-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2-cloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1-(2,5-dicloro-fenila)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-propil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (8E)-[1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[2,2']bipiridinil-1-il)-metanona,

(1R)-indan-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S,2R)-2-hidróxi-indan-1-il]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-cicloexila-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1R)-indan-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 piperidin-1-ilamida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (1-piridin-2-il-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (8E)-[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-il]-piperidin-1-il-metanona,
 (1-piridin-2-il-etil)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 [(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-fluoro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,
 (hexaidro-ciclopenta[c]pirrol-2-il)-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carboxílico,

[(1R)-1-piridin-2-il-etil]-amida de ácido (8E)-1-(2,4-dicloro-fenila)-8-(4-metóxi-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (8S)- [(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (8R)- [(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (8R)- [(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 (8S)- [(1S)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido 8-(3-cloro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E)-2-[(8R)-8-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,
 [(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [(1S)-1-fenil-etil]-amida de ácido (2E,8E)-2-[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-il]-etenossulfônico,
 éster de metila de ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiônico,
 [(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 éster de metila de ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiônico,
 éster de metila de ácido (8E)-(2S)-2-[[8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiônico,
 [(1R)-2-hidróxi-1-fenil-etil]-amida de ácido (8E)-8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 [1-hidroximetil-2-(4-hidróxi-fenila)-etil]-amida de ácido (8E)-(2S)-8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carboxílico,
 éster de metila de ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloeptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiônico,

éster de metila de ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(4-cloro-benzilideno)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico,

ou

éster de metila de ácido (8E)-(2R)-2-[[8-(3-fluoro-benzilideno)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-cicloheptapirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenila)-propiónico.

17. Método para tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide em um paciente em necessidade disto compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma
5 quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, em que o receptor canabinóide é um receptor CB1 e CB2; e, Composto de acordo com a reivindicação 1 é um agonista, antagonista ou agonista inverso do receptor .

19. Método de acordo com a reivindicação 17, em que a sín-
10 drome, distúrbio ou doença está relacionado com apetite, metabolismo, diabetes, pressão intraocular associada com glaucoma, distúrbios sociais e de humor, ataques apopléticos, abuso de substância, aprendizado, cognição ou memória, contração de órgão ou espasmo muscular, distúrbios do intestino, distúrbios respiratórios, distúrbios de atividade locomotora ou de movimento,
15 distúrbios imunes e de inflamação, crescimento celular desregulado, controle da dor ou neuroproteção.

20. Método de acordo com a reivindicação 17, onde a quantidade eficaz de composto de acordo com a reivindicação 1 é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

20 21. Método de acordo com a reivindicação 17, também compreendendo tratar, melhorar ou prevenir uma síndrome, distúrbio ou doença relacionada com apetite, relacionada com a obesidade ou relacionada com o apetite, mediada por agonista inverso de receptor CB1 em um paciente em necessidade disto, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma
25 quantidade eficaz de um composto agonista inverso de CB1 de acordo com a reivindicação 1.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, onde a quantidade eficaz de composto de acordo com a reivindicação 1 é de cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 300 mg/kg/dia.

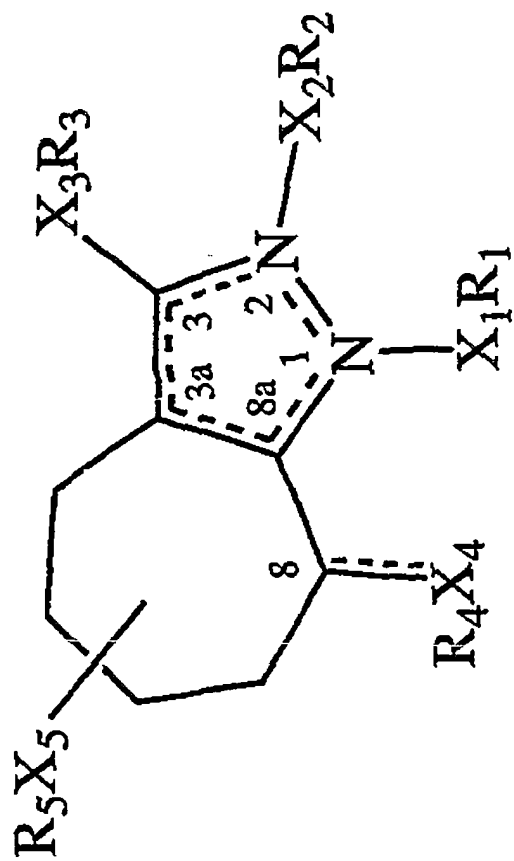
5 23. Método de acordo com a reivindicação 17, também compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo um produto de combinação e/ou terapia compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 e um agente terapêutico.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, em que o agente terapêutico é um anticonvulsivante ou um agente contraceptivo.

10 25. Método de acordo com a reivindicação 24, em que o anticonvulsivante é topiramato, análogos de topiramato, carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina, gabapentina, fenitoína e semelhantes e misturas ou sais farmacologicamente aceitáveis destes.

15 26. Método de acordo com a reivindicação 24, em que o agente contraceptivo é um contraceptivo apenas de progestina, um contraceptivo tendo um componente de progestina e um componente de estrogênio, ou um contraceptivo oral opcionalmente tendo um componente de ácido fólico.

20 27. Método de contracepção em um indivíduo compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma composição, em que a composição compreende um contraceptivo e um composto agonista inverso ou antagonista de receptor de CB1 de acordo com a reivindicação 1, em que a composição reduz a ânsia de fumar no indivíduo e/ou ajuda o indivíduo na perda de peso.

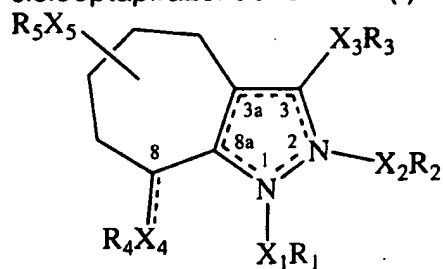


PI0616902-1

RESUMO

Patente de Invenção: "MODULADORES DE CANABINÓIDE DE HEXAI-DRO-CICLOEPTAPIRAZOL".

Esta invenção é direcionada a um composto modulador de ca-nabinóide de hexaidro-cicloeptapirazol de fórmula (I):



5 e um método para uso em tratamento, melhora ou prevenção de uma sín-drome, distúrbio ou doença mediada por receptor canabinóide .