
7. References

1. Macalino, S. J.; Gosu, V.; Hong, S.; Choi, S. *Arch. Pharm. Res.* **2015**, *38*, 1686.
2. Song, C. M.; Lim, S. J.; Tong, J. C. *Brief Bioinform.* **2009**, *5*, 579.
3. Zhou, S. F.; Zhong, W. Z. *Molecules* **2017**, *22*, 279.
4. Sliwoski, G.; Kothiwale, S.; Meiler, J.; Lowe, E. W. *Pharmacol. Rev.* **2014**, *66*, 334.
5. Merz, K. M.; Ringe, D.; Reynolds, C. H. *Drug Design: Structure- and Ligand-based Approaches* 1st ed. Cambridge University Press, New York; **2010**, 155.
6. Cherkasov, A.; Muratov, E. N.; Fourches, D.; Varnek, A.; Baskin, I. I.; Cronin, M.; Dearden, J.; Gramatica, P.; Martin, Y. C.; Todeschini, R.; Consonni, V.; Kuzmin, V. E.; Cramer, R.; Benigni, R.; Yang, C.; Rathman, J.; Terfloth, L.; Gasteiger, J.; Richard, A.; Tropsha, A. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4977.
7. Ehrlich, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 17.
8. Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher L. A. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1998**, *33*, 385.
9. Yang, S. Y. *Drug Discov. Today* **2000**, *15*, 444.
10. Walters, W. P.; Stahl, M. T.; Murcko, M. A. *Drug Discov. Today* **1998**, *3*, 160.
11. Marti-Renom, M. A. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2000**, *29*, 291.
12. Jorgensen, W. *Sci.* **1991**, *254*, 954.
13. Lengauer, T.; Rarey, M., *Curr. Opin. Struct. Bio.* **1996**, *6*, 402.
14. Schneider, G.; Fechner, U. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 649.
15. Hartenfeller, M.; Schneider, G. *Chemoinform. Comput. Chem. Biol.* **2011**, *672*, 299.
16. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> accessed on 24.07.2017.
17. Swinburn, B. A.; Caterson, I.; Seidell, J. C.; James, W. P. T. *Public Health Nutr.* **2004**, *7*, 123.
18. Halford, J. C. *Curr. Drug Targets* **2001**, *2*, 353.
19. <http://obesity.procon.org/view.resource.php?resourceID=006032#overview> accessed on 24.07.2017.
20. Pan, C.; Yoo, C. J.; Ho, L. *J. Obes.* **2011**, *2011*, 1.
21. Bishop, M. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3999.
22. Andre, A.; Gonthier, M. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2010**, *42*, 1788.
23. Heymsfield, S. B.; Wadden, T. A. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 254.

-
24. Wadden, T. A.; Webb, V. L.; Moran, C. H.; Bailer, B. A. *Circulation* **2012**, 125, 1157.
 25. Butryn, M. L.; Webb, V.; Wadden, T. A. *Psychiatr. Clin. North Am.* **2011**, 34, 841.
 26. Zhang, Z.; Wang, M. *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, 33, 145.
 27. Kennett, G. A.; Clifton, P. G. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2010**, 97, 63.
 28. Powell, A. G.; Apovian, C. M.; Aronne, L. J. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2011**, 90, 40.
 29. Chaput, J. P.; St-Pierre, S.; Tremblay, A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 3.
 30. Bray, G. A.; Tartaglia, L. A. *Nature* **2000**, 404, 672.
 31. Rodgers, R. J.; Tschop, M. H.; Wilding J. P. H. *Dis. Model. Mech.* **2012**, 5, 621.
 32. Onakpoya, I. J.; Heneghan, C. J.; Aronson, J. K. *BMC Medicine* **2016**, 14, 191.
 33. Leite, C. E.; Mocelin, C. A.; Petersen, G. O.; Leal, M. B.; Thiesen, F. V. *Pharmacol. Rep.* **2009**, 61, 217.
 34. Jones, D. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, 7, 961.
 35. DiPatrizio, N. V.; Astarita, G.; Schwartz, G.; Li, X.; Piomelli, D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, 108, 12904.
 36. Giuffrida, A.; Desarnaud, F.; Piomelli, D. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2000**, 61, 63.
 37. Palmer, S. L.; Thakur, G. A.; Makriyannis, A. *Chem. Phys. Lipids* **2002**, 121, 3.
 38. Nogueiras, R.; Veyrat-Durebex, C.; Suchanek, P. M.; Klein, M.; Tschop, J.; Caldwell, C.; Woods, S. C.; Wittmann, G.; Watanabe, M.; Liposits, Z.; Fekete, C.; Reizes, O.; Rohner-Jeanrenaud, F.; Tschop, M. H. *Diabetes* **2008**, 57, 2977.
 39. Peetwee, R. G. *AAPS J.* **2005**, 7, E625.
 40. Pacher, P.; Batkai, S.; Kunos, G. *Pharmacol. Rev.* **2006**, 58, 389.
 41. Scheen, A. J.; Paquot, N. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, 23, 103.
 42. Muccioli, G. G. *Chem. Biodivers.* **2007**, 4, 1805.
 43. Gelfand, E. V.; Cannon, C. P. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, 47, 1919.
 44. Pertwee, R. G. *Pharmacol. Ther.* **1997**, 74, 129.
 45. Fride, E.; Foox, A.; Rosenberg, E.; Faigenboim, M.; Cohen, V.; Barda, L.; Blau, H.; Mechoulam, R. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 461, 27.
 46. Breivogel, C. S.; Griffin, G.; Di Marzo, V.; Martin, B. R. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 60, 155.
 47. Matsuda, L. A.; Lolait, S. J.; Brownstein, M. J.; Young, A. C.; Bonner, T. I. *Nature*, **1990**, 346, 561.
 48. Lange, J. H. M.; Kruse, C. G. *Drug Discov. Today* **2005**, 10, 693.
-

-
49. Klein, T. W.; Newton, C.; Friedman, H. *Immunol. Today* **1998**, *19*, 373.
50. Nunez, E.; Benito, C.; Pazos, M. R.; Barbachano, A.; Fajardo, O.; Gonzalez, S.; Tolon, R. M.; Romero, J. *Synapse* **2004**, *53*, 208.
51. Di Marzo, V. *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 1026.
52. Turu, G.; Hunyady, L. *J. Mol. Endocrinol.* **2010**, *44*, 75.
53. Bosier, B.; Muccioli, G. G.; Hermans, E.; Lambert, D. M. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80*, 1.
54. Svizenska, I.; Dubovy, P.; Sulcova, A. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2008**, *90*, 501.
55. Kyrou, I.; Valsamakis, G.; Tsigosa, C. *Ann N Y Acad Sci.* **2006**, *1083*, 270.
56. Bisogno, T.; Ligresti, A.; Di Marzo, V. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2005**, *81*, 224.
57. Pacher, P.; Mechoulam, R. *Prog. Lipid Res.* **2011**, *50*, 193.
58. Di Marzo, V.; Despres, J. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2009**, *5*, 633.
59. Cota, D.; Marsicano, G.; Tschop, M.; Grubler, Y.; Flachskamm, C.; Schubert, M.; Auer, D.; Yassouridis, A.; Thone-Reineke, C.; Ortmann, S.; Tomassoni, F.; Cervino, C.; Nisoli, E.; Linthorst, A. C. E.; Pasquali, R.; Lutz, B.; Stalla, G. K.; Pagotto, U. *J. Clin. Invest.* **2003**, *112*, 423.
60. Di Marzo, V.; Matias, I. *Nat. Neurosci.* **2005**, *8*, 585.
61. Engeli, S.; Bohnke, J.; Feldpausch, M.; Gorzelniak, K.; Janke, J.; Batkai, S.; Pacher, P.; Harvey-White, J.; Luft, F. C.; Sharma, A. M.; Jordan, J. *Diabetes* **2005**, *54*, 2838.
62. Cota, D.; Tschop, M. H.; Horvath, T. L.; Levine, A. S. *Brain Res. Rev.* **2006**, *51*, 85.
63. Bermudez-Silva, F. J.; Viveros, M. P.; McPartland, J. M.; Fonseca, F. R. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2010**, *95*, 375.
64. Nesto, R. W.; Mackie, K. *Eur. Heart J. Suppl.* **2008**, *10*, B34.
65. Vettor, R.; Pagano, C. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *23*, 51.
66. Piercea, R. C.; Kumaresan, V. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2006**, *30*, 215.
67. Kloet, A. D.; Woods, S. C. *Endocrinol.* **2009**, *150*, 2531.
68. Tam, J.; Cinar, R.; Liu, J.; Godlewski, G.; Wesley, D.; Jourdan, T.; Szanda, G.; Mukhopadhyay, B.; Chedester, L.; Liow, J.; Innis, R. B.; Cheng, K.; Rice, K. C.; Deschamps, J. R.; Chorvat, R. J.; McElroy, J. F.; Kunos, G. *Cell Metab.* **2012**, *16*, 1.
69. Cota, D.; Marsicano, G.; Tschop, M.; Grubler, Y.; Flachskamm, C.; Schubert, M.; Auer, D.; Yassouridis, A.; Thone-Reineke, C.; Ortmann, S.; Tomassoni, F.; Cervino, C.; Nisoli, E.; Linthorst, A. C.; Pasquali, R.; Lutz, B.; Stalla, G. K.; Pagotto, U. *J. Clin. Invest.* **2003**, *112*, 424.
-

-
70. Matias, I.; Gonthier, M. P.; Orlando, P.; Martiadis, V.; Petrocellis, L. D.; Cervino, C.; Petrosino, S.; Hoareau, L.; Festy, F.; Pasquali, R.; Roche, R.; Maj, M.; Pagotto, U.; Monteleone, P.; Di Marzo, V. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2006**, *91*, 3171.
71. Pagano, C.; Pilon, C.; Calcagno, A.; Urbanet, R.; Rossato, M.; Milan, G.; Bianchi, K.; Rizzuto, R.; Bernante, P.; Federspil, G.; Vettor, R. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, *92*, 4810.
72. Burdyga, G.; Lal, S.; Varro, A.; Dimaline, R.; Thompson, D. G.; Dockray, G. J. *J. Neurosci.* **2004**, *24*, 2708.
73. Tucci, S. A.; Rogers, E. K.; Korbonits, M.; Kirkham, T. C. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *143*, 520.
74. Jourdan, T.; Djaouti, L.; Demizieux, L.; Gresti, J.; Verges, B.; Degrace, P. *Diabetes* **2010**, *59*, 926.
75. Osei-Hyiaman, D.; DePetrillo, M.; Pacher, P.; Liu, J.; Radaeva, S.; Batkai, S.; Harvey-White, J.; Mackie, K.; Offertaler, L.; Wang, L.; Kunos, G. *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 1298.
76. Osei-Hyiaman, D.; Liu, J.; Zhou, L.; Godlewski, G.; Harvey-White, J.; Jeong, W. I.; Batkai, S.; Marsicano, G.; Lutz, B.; Buettner, C.; Kunos, G. *J. Clin. Invest.* **2008**, *118*, 3160.
77. Brandt, T. A.; Caron, S.; Damonc, D. B.; DiBrino, J.; Ghosh, A.; Griffith, D. A.; Kedia, S.; Ragan, J. A.; Rose, P. R.; Vanderplas, B. C.; Wei, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3292.
78. Rajesh, M.; Mukhopadhyay, P.; Batkai, S.; Hasko, G.; Liaudet, L.; Huffman, J. W.; Csiszar, A.; Ungvari, Z.; Mackie, K.; Chatterjee, S.; Pacher, P. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2007**, *293*, H2210.
79. Defer, N.; Wan, J.; Souktani, R.; Escoubet, B.; Perier, M.; Caramelle, P.; Manin, S.; Deveaux, V.; Bourin, M.; Zimmer, A.; Lotersztajn, S.; Pecker, F.; Pavoine, C. *FASEB J.* **2009**, *23*, 2120.
80. Freeman-Anderson, N. E.; Pickle, T. G.; Netherland, C. D.; Bales, A.; Buckley, N. E.; Thewke, D. P. *J. Lipid Res.* **2008**, *49*, 2338.
81. Storr, M. A.; Keenan, C. M.; Emmerdinger, D.; Zhang, H.; Yuce, B.; Sibaev, A.; Massa, F.; Buckley, N. E.; Lutz, B.; Goke, B.; Brand, S.; Patel, K. D.; Sharkey, K. *A. J. Mol. Med.* **2008**, *86*, 925.
82. Akhmetshina, A.; Dees, C.; Busch, N.; Beer, J.; Sarter, K.; Zwerina, J.; Zimmer, A.; Distler, O.; Schett, G.; Distler, J. H. *Arthritis Rheum.* **2009**, *60*, 1129.
-

-
83. Servettaz, A.; Kavian, N.; Nicco, C.; Deveau, V.; Chereau, C.; Wang, A.; Zimmer, A.; Lotersztajn, S.; Weill, B.; Batteux, F. *Am. J. Pathol.* **2010**, *177*, 187.
84. Mukhopadhyay, P.; Rajesh, M.; Pan, H.; Patel, V.; Mukhopadhyay, B.; Batkai, S.; Gao, B.; Hasko, G.; Pacher, P. *Free Radic. Biol. Med.* **2010**, *48*, 457.
85. McAllister, S. D.; Rizvi, G.; Anavi-Goffer, S.; Hurst, D. P.; Barnett-Norris, J.; Lynch, D. L.; Reggio, P. H.; Abood, M. E. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5139.
86. Shim, J. Y. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 779.
87. Hurst, D. P.; Lynch, D. L.; Barnett-Norris, J.; Hyatt, S. M.; Seltzman, H. H.; Zhong, M.; Song, Z. H.; Nie, J.; Lewis, D.; Reggio, P. H. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 1274.
88. Tuccinardi, T.; Ferrarini, P. L.; Manera, C.; Ortore, G.; Saccomanni, G.; Martinelli, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 984.
89. Song, Z. H.; Slowey, C. A.; Hurst, D. P.; Reggio, P. H. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 834.
90. Tao, Q.; McAllister, S. D.; Andreassi, J.; Nowell, K. W.; Cabral, G. A.; Hurst, D. P.; Bachtel, K.; Ekman, M. C.; Reggio, P. H.; Abood, M. E. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *55*, 605.
91. Pinar, E.; Belma, G.; Gonul, S. *FABAD J. Pharm. Sci.* **2008**, *33*, 95.
92. Rinaldi-Carmona, M.; Barth, F.; Hkaulme, M.; Shire, D.; Calandra, B.; Congy, C.; Martinez, S.; Maruani, J.; Neliat, G.; Caput, D.; Ferrara, P.; Soubrie, P.; Breliere, J. C.; Fur, G. L. *FEBS Lett.* **1994**, *350*, 240.
93. Lin, L. S.; Lanza, T. J.; Jewell, J. P.; Liu, P.; Shah, S. K.; Qi, H.; Tong, X.; Wang, J.; Xu, S. S.; Fong, T. M.; Shen, C. P.; Lao, J.; Xiao, J. C.; Shearman, L. P.; Stribling, S.; Rosko, K.; Strack, A.; Marsh, D. J.; Feng, Y.; Kumar, S.; Samuel, K.; Yin, W.; Ploeg, L. H. T.; Goulet, M. T.; Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7584.
94. Rinaldi-Carmona, M.; Barth, F.; Congy, C.; Martinez, S.; Oustric, D.; Perio, A.; Poncelet, M.; Maruani, J.; Arnone, M.; Finance, O.; Soubrie, P.; Fur, G. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *310*, 905.
95. Griffith, D. A.; Hadcock, J. R.; Black, S. C.; Iredale, P. A.; Carpino, P. A.; DaSilva-Jardine, P.; Day, R.; DiBrino, J.; Dow, R. L.; Landis, M. S.; O'Connor, R. E.; Scott, D. O. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 234.
96. Lange, J. H. M.; Coolen, H. K. A. C.; Stuivenberg, H. H.; Dijksman, J. A. R.; Herremans, A. H. J.; Ronken, E.; Keizer, H. G.; Tipker, K.; McCreary, A. C.; Veerman, W.; Wals, H. C.; Stork, B.; Verveer, P. C.; Hartog, A. P.; Jong, N. M. J.; Adolfs, T. J. P.; Hoogendoorn, J.; Kruse, C. G. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 627.
-

97. Hung, M. S.; Chang, C. P.; Li, T. C.; Yeh, T. K.; Song, J. S.; Lin, Y.; Wu, C. H.; Kuo, P. C.; Amancha, P. K.; Wong, Y. C.; Hsiao, W. C.; Chao, Y. S.; Shia, K. S. *Chem. Med. Chem.* **2010**, *5*, 1439.
98. Klumpers, L. E.; Fridberg, M.; Kam, M. L.; Little, P. B.; Jensen, N. O.; Kleinloog, H. D.; Elling, C. E.; Gerven, J. M. A. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *76*, 846.
99. Kunos, G.; Tam, J. *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *163*, 1423.
100. Tam, J.; Vemuri, V. K.; Liu, J.; Batkai, S.; Mukhopadhyay, B.; Godlewski, G.; Osei-Hyiaman, D.; Ohnuma, S.; Ambudkar, S. V.; Pickel, J.; Makriyannis, A.; Kunos, G. *J. Clin. Invest.* **2010**, *120*, 2953.
101. Kangas, B. D.; Delatte, M. S.; Vemuri, V. K.; Thakur, G. A.; Nikas, S. P.; Subramanian, K. V.; Shukla, V. G.; Makriyannis, A.; Bergman, J. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **2013**, *344*, 561.
102. Pajouhesh, H.; Lenz, G. R. *NeuroRx* **2005**, *2*, 541.
103. Salamone, J. D.; McLaughlin, P. J.; Sink, K. *Physiol. Behav.* **2007**, *91*, 383.
104. Alonso, M.; Serrano, A.; Vida, M.; Crespillo, A.; Hernandez-Folgado, L.; Jagerovic, N.; Goya, P.; Reyes-Cabello, C.; Perez-Valero, V.; Decara, J.; Macias-Gonzalez, M.; Bermudez-Silva, F. J.; Suarez, J.; de Fonseca, F. R.; Pavon, F. J.; Makriyannis, A.; Parker, L. A. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *165*, 2274.
105. Sanofi-Aventis. Thiophene-2-carboxamide, derivatives thereof and therapeutic use thereof. US2011/0183960A1 (**2011**).
106. LoVerme, J.; Duranti, A.; Tontini, A.; Spadoni, G.; Mor, M.; Rivara, S.; Stella, N.; Xu, C.; Tarzia, G.; Piomelli, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 639.
107. Hortala, L.; Rinaldi-Carmona, M.; Congy, C.; Boulu, L.; Sadoun, F.; Fabre, G.; Finance, O.; Barth, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4573.
108. Sanofi. Pyrrole derivatives, preparation of same and therapeutic application thereof. US8383666B2 (**2013**).
109. Sanofi. Pyrrole derivatives, their preparation and their therapeutic application. US2014/8680102B2 (**2014**).
110. Francisco, M. E. Y.; Seltzman, H. H.; Gilliam, A. F.; Mitchell, R. A.; Rider, S. L.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Thomas, B. F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2708.
111. Lange, J. H. M.; Neut, M. A. W.; Borst, A. J. M.; Yildirim, M.; Stuivenberg, H. H.; Vliet, B. J.; Kruse, C. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2770.
112. Menozzi, G.; Fossa, P.; Cichero, E.; Spallarossa, A.; Ranise, A.; Mosti, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2627.

113. Srivastava, B. K.; Soni, R.; Patel, J. Z.; Jha, S.; Shedage, S. A.; Gandhi, N.; Sairam, K. V.; Pawar, V.; Sadhwani, N.; Mitra, P.; Jain, M. R.; Patel, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3882.
114. Lan, R.; Liu, Q.; Fan, P.; Lin, S.; Fernando, S. R.; McCallion, D.; Pertwee, R.; Makriyannis, A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 769.
115. Lan, R.; Lu, Q.; Fan, P.; Gatley, J.; Volkow, N. D.; Fernando, S. R.; Pertwee, R.; Makriyannis, A. *AAPS PharmSci.* **1999**, *3*, 1.
116. Katoch-Rouse, R.; Pavlova, O. A.; Caulder, T.; Hoffman, A. F.; Mukhin, A. G.; Horti, A. G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 642.
117. Donohue, S. R.; Halldin, C.; Pike, V. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3712.
118. Fan, H.; Kotsikorou, E.; Hoffman, A. F.; Ravert, H. T.; Holt, D.; Hurst, D. P.; Lupica, C. R.; Reggio, P. H.; Dannals, R. F.; Horti, A. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 593.
119. Szabo, G.; Varga, B.; Payer-Lengyel, D.; Szemzo, A.; Erdelyi, P.; Vukics, K.; Szikra, J.; Hegyi, E.; Vastag, M.; Kiss, B.; Laszy, J.; Gyertyan, I.; Fischer, J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4329.
120. Wu, C. H.; Hung, M. S.; Song, J. S.; Yeh, T. K.; Chou, M. C.; Chu, C. M.; Jan, J. J.; Hsieh, M. T.; Tseng, S. L.; Chang, C. P.; Hsieh, W. P.; Lin, Y.; Yeh, Y. N.; Chung, W. L.; Kuo, C. W.; Lin, C. Y.; Shy, H. S.; Chao, Y. S.; Shia, K. S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4496.
121. Mussinu, J. M.; Ruiiu, S.; Mule, A. C.; Pau, A.; Carai, M. A.; Loriga, G.; Murineddu, G.; Pinna, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 251.
122. Murineddu, G.; Ruiiu, S.; Mussinu, J. M.; Loriga, G.; Grella, G. E.; Carai, M. A. M.; Lazzari, P.; Pani, L.; Pinna, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3309.
123. Murineddu, G.; Ruiiu, S.; Loriga, G.; Manca, I.; Lazzari, P.; Reali, R.; Pani, L.; Toma, L.; Pinna, G. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7351.
124. Zhang, Y.; Burgess, J. P.; Brackeen, M.; Gilliam, A.; Mascarella, S. W.; Page, K.; Seltzman, H. H.; Thomas, B. F. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3526.
125. Tai, C. L.; Hung, M. S.; Pawar, V. D.; Tseng, S. L.; Song, J. S.; Hsieh, W. P.; Chiu, H. H.; Wu, H. C.; Hsieh, M. T.; Kuo, C. W.; Hsieh, C. C.; Tsao, J. P.; Chao, Y. S.; Shia, K. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 447.
126. Tseng, S. L.; Hung, M. S.; Chang, C. P.; Song, J. S.; Tai, C. L.; Chiu, H. H.; Hsieh, W. P.; Lin, Y.; Chung, W. L.; Kuo, C. W.; Wu, C. H.; Chu, C. M.; Tung, Y. S.; Chao, Y. S.; Shia, K. S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5397.

127. Srivastava, B. K.; Soni, R.; Patel, J. Z.; Joharapurkar, A.; Sadhwani, N.; Kshirsagar, S.; Mishra, B.; Takale, V.; Gupta, S.; Pandya, P.; Kapadnis, P.; Solanki, M.; Patel, H.; Mitra, P.; Jain, M. R.; Patel, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2546.
128. National Health Research Institutes. Thiophene compounds. US2008/0090810A1 (2008)
129. National Health Research Institutes. Oxadiazole compounds. US77055024B2 (2010)
130. Silvestri, R.; Cascio, M. G.; Regina, G. L.; Piscitelli, F.; Lavecchia, A.; Brizzi, A.; Pasquini, S.; Botta, M.; Novellino, E.; Di Marzo, V.; Corelli, F. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1560.
131. Silvestri, R.; Ligresti, A.; Regina, G. L.; Piscitelli, F.; Gatti, V.; Brizzi, A.; Pasquini, S.; Lavecchia, A.; Allara, M.; Fantini, N.; Carai, M. A. M.; Novellino, E.; Colombo, G.; Di Marzo, V.; Corelli, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5549.
132. Silvestri, R.; Ligresti, A.; Regina, G. L.; Piscitelli, F.; Gatti, V.; Lavecchia, A.; Brizzi, A.; Pasquini, S.; Allara, M.; Fantini, N.; Carai, M. A. M.; Bigogno, C.; Rozio, M. G.; Sinisi, R.; Novellino, E.; Colombo, G.; Di Marzo, V.; Dondio, G.; Corelli, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5878.
133. Piscitelli, F.; Ligresti, A.; Regina, G. L.; Gatti, V.; Brizzi, A.; Pasquini, S.; Allara, M.; Carai, M. A. M.; Novellino, E.; Colombo, G.; Di Marzo, V.; Corelli, F.; Silvestri, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5641.
134. Seo, H. J.; Kim, M. J.; Lee, S. H.; Lee, S. H.; Jung, M. E.; Kim, M. S.; Ahn, K.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1149.
135. Lee, J.; Seo, H. J.; Lee, S. H.; Kim, J.; Jung, M. E.; Lee, S. H.; Song, K. S.; Lee, J.; Kang, S. Y.; Kim, M. J.; Kim, M. S.; Son, E. J.; Lee, M.; Han, H. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6377.
136. Dow, R. L.; Hadcock, J. R.; Scott, D. O.; Schneider, S. R.; Paight, E. S.; Iredale, P. A.; Carpino, P. A.; Griffith, D. A.; Hammond, M.; DaSilva-Jardine, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5351.
137. Kang, S. Y.; Lee, S. H.; Seo, H. J.; Jung, M. E.; Ahn, K.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2385.
138. Lee, S. H.; Seo, H. J.; Kim, M. J.; Kang, S. Y.; Song, K. S.; Lee, S. H.; Jung, M. E.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1899.
139. Lee, S. H.; Seo, H. J.; Kim, M. J.; Kang, S. Y.; Lee, S. H.; Ahn, K.; Lee, M.; Han, H. K.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6632.

140. Song, K. S.; Kim, M. J.; Seo, H. J.; Lee, S. H.; Jung, M. E.; Kim, S. U.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3080.
141. Cooper, M.; Receveur, J. M.; Bjurling, E.; Norregaard, P. K.; Nielsen, P. A.; Skold, N.; Hogberg, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 26.
142. Receveur, J. M.; Murray, A.; Linget, J. M.; Norregaard, P. K.; Cooper, M.; Bjurling, E.; Nielsen, P. A.; Hogberg, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 453.
143. 7TM Pharma A/S Pyrazole derivatives as modulators of cannabinoid receptor. WO2008/074982A1 (**2008**)
144. 7TM Pharma A/S CB1 receptor modulators. US8124634B2 (**2012**)
145. Sasmal, P. K.; Reddy, D. S.; Talwar, R.; Venkatesham, B.; Balasubrahmanyam, D.; Kannan, M.; Srinivas, P.; Kumar, K. S.; Devi, B. N.; Jadhav, V. P.; Khan, S. K.; Mohan, P.; Chaudhury, H.; Bhuniya, D.; Iqbal, J.; Chakrabarti, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 562.
146. Sasmal, P. K.; Talwar, R.; Swetha, J.; Balasubrahmanyam, D.; Venkatesham, B.; Rawoof, K. A.; Devi, B. N.; Jadhav, V. P.; Khan, S. K.; Mohan, P.; Reddy, D. S.; Nyavanandi, V. K.; Nanduri, S.; Kumar, K. S.; Kannan, M.; Srinivas, P.; Nadipalli, P.; Chaudhury, H.; Sebastian V. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4913.
147. Fulp, A.; Bortoff, K.; Zhang, Y.; Seltzman, H.; Snyder, R.; Maitra, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5711.
148. Fulp, A.; Bortoff, K.; Seltzman, H.; Zhang, Y.; Mathews, J.; Snyder, R.; Fennell, T.; Maitra, R. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2820.
149. Manca, I.; Mastinu, A.; Olimpieri, F.; Falzoi, M.; Sani, M.; Ruiu, S.; Loriga, G.; Volonterio, A.; Tambaro, S.; Bottazzi, M. E. H.; Zanda, M.; Pinna, G. A.; Lazzari, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 256.
150. Hurst, D.; Umejiego, U.; Lynch, D.; Seltzman, H.; Hyatt, S.; Roche, M.; McAllister, S.; Fleischer, D.; Kapur, A.; Abood, M.; Shi, S.; Jones, J.; Lewis, D.; Reggio, P. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5969.
151. Alvarado, M.; Decara, J.; Luque, M. J.; Hernandez-Folgado, L.; Gomez-Caias, M.; Gomez-Ruiz, M.; Fernandez-Ruiz, J.; Elguero, J.; Jagerovic, N.; Serrano, A.; Goya, P.; de Fonseca, F. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1708.
152. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Pyrazole compounds having cannabinoid receptor (CB1) antagonizing activity. US7872006B2 (**2011**)
153. Astrazeneca UK Limited. Pyrazole derivatives as therapeutic agents. WO2007/020388A1 (**2007**)

154. Research Triangle Institute. Compounds having unique CB1 receptor binding selectivity and methods for their production and use. EP1494673B1 (**2008**)
155. 7TM Pharma A/S. Cannabinoid receptor modulators. WO2008/059207A1 (**2008**)
156. 7TM Pharma A/S. Cannabinoid receptor modulators. US2012/8173680B2 (**2012**)
157. Jenrin Discovery. Cannabinoid receptor antagonists/inverse agonists useful for treating obesity. WO2009/033125A1 (**2009**)
158. Janssen Pharmaceutica. Substituted 5-vinylphenyl-1-phenyl-pyrazole cannabinoid modulators. US 2011/0178148A1 (**2011**)
159. The University Court of the University of Aberdeen. 1,5-Diaryl-pyrazoles as cannabinoid receptor neutral antagonists useful as therapeutic agents. US2010/0022611A1 (**2010**)
160. University of Connecticut. The novel hetero pyrrole analogs acting on cannabinoid receptors. WO2010/104488A1 (**2010**)
161. University of Connecticut. Heteropyrrole analogs acting on cannabinoid receptors. US8410097B2 (**2013**)
162. University of Connecticut. CB1 receptor antagonists and uses thereof. US2013/0123229A1 (**2013**)
163. Sanofi-Aventis. Derivatives of N-[(1,5-diphenyl-1*H*-Pyrazol-3-yl)methyl]sulfonamide, their preparation and their application in therapeutics. US7875646B2 (**2011**)
164. Research Triangle Institute. Pyrazole derivatives as cannabinoid receptor 1 antagonists. US2014/0107157A1 (**2014**)
165. Carpino, P. A.; Griffith, D. A.; Sakya, S.; Dow, R. L.; Black, S. C.; Hadcock, J. R.; Iredale, P. A.; Scott, D. O.; Fichtner, M. W.; Rose, C. R.; Day, R.; Dibrino, J.; Butler, M.; DeBartolo, D. B.; Dutcher, D.; Gautreau, D.; Lizano, J. S.; Connor, R. E.; Sands, M. A.; Kelly-Sullivan, D.; Ward, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 731.
166. Dow, R. L.; Carpino, P. A.; Hadcock, J. R.; Black, S. C.; Iredale, P. A.; DaSilva-Jardine, P.; Schneider, S. R.; Paight, E. S.; Griffith, D. A.; Scott, D. O.; O'Connor, R. E.; Nduaka, C. I. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2652.
167. Dow, R. L.; Carpino, P. A.; Gautreau, D.; Hadcock, J. R.; Iredale, P. A.; Kelly-Sullivan, D.; Lizano, J. S.; O'Connor, R. E.; Schneider, S. R.; Scott, D. O.; Ward, K. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 397.

168. Dyck, B.; Goodfellow, V. S.; Phillips, T.; Grey, J.; Haddach, M.; Rowbottom, M.; Naeve, G. S.; Brown, B.; Saunders, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1151.
169. Lange, J. H. M.; Stuivenberg, H. H.; Coolen, H. K. A. C.; Adolfs, T. J. P.; McCreary, A. C.; Keizer, H. G.; Wals, H. C.; Veerman, W.; Borst, A. J. M.; Looft, W.; Verveer, P. C.; Kruse, C. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1823.
170. Smith, R. A.; Fathi, Z.; Achebe, F.; Akuche, C.; Brown, S.; Choi, S.; Fan, J.; Jenkins, S.; Kluender, H. C. E.; Konkar, A.; Lavoie, R.; Mays, R.; Natoli, J.; O'Connor, S. J.; Ortiz, A. A.; Su, N.; Taing, C.; Tomlinson, S.; Tritto, T.; Wang, G.; Wirtz, S. N.; Wong, W.; Yang, X. F.; Yinga, S.; Zhang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2706.
171. Kim, J. Y.; Seo, H. J.; Lee, S. H.; Jung, M. E.; Ahn, K.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 142.
172. Plummer, C. W.; Finke, P. E.; Mills, S. G.; Wang, J.; Tong, X.; Doss, G. A.; Fong, T. M.; Lao, J. Z.; Schaeffer, M. T.; Chen, J.; Shen, C. P.; Stribling, D. S.; Shearman, L. P.; Strackd, A. M.; Ploeg, L. H. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1441.
173. Green Cross Corporation. Heteroaryl imidazole derivatives as cannabinoid CB1 receptor antagonists. WO2008/105607A1 (**2008**)
174. University of Connecticut. Heteropyrrole analogs acting on cannabinoid receptors. US8410097B2 (**2013**)
175. Jagerovic, N.; Hernandez-Folgado, L.; Alkorta, I.; Goya, P.; Navarro, M.; Serrano, A.; Fonseca, F. R.; Dannert, M. T.; Alsasua, A.; Suardiaz, M.; Pascual, D.; Martin, M. I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2939.
176. Shu, H.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 891.
177. Hou, D. R.; Alam, S.; Kuan, T. C.; Ramanathan, M.; Lin, T. P.; Hung, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1022.
178. Han, S.; Zhang, F.; Xie, X.; Chen, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 73.
179. Eli Lilly & Company. 1,5-Diphenyl-pyrrolidin-2-one compounds as CB-1 ligands US8420654B2 (**2013**)
180. Eli Lilly & Company. 1,5-Diphenyl-3-benzylamino-1,5-dihydropyrrolidin-2-one as CB1 receptor modulators. US8168659B2 (**2012**)
181. Lange, J. H. M.; Stuivenberg, H. H.; Veerman, W.; Wals, H. C.; Stork, B.; Coolen, H. K. A. C.; McCreary, A. C.; Adolfs, T. J. P.; Kruse, C. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4794.

182. Wittgen, H. G. M.; Greupink, R.; Heuvel, J. J. M.; Broek, P. H. H.; Dinter-Heidorn, H.; Koenderink, J. B.; Russel, F. G. M. *Mol. Pharmaceutics* **2012**, 9, 1351.
183. Chorvat, R. J.; Berbaum, J.; Seriacki, K.; McElroy, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6173.
184. Srivastava, B. K.; Joharapurkar, A.; Raval, S.; Patel, J. Z.; Soni, R.; Raval, P.; Gite, A.; Goswami, A.; Sadhwani, N.; Gandhi, N.; Patel, H.; Mishra, B.; Solanki, M.; Pandey, B.; Jain, M. R.; Patel, P. R. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5951.
185. Lange, J. H. M.; Neut, M. A. W.; Hartog, A. P.; Wals, H. C.; Hoogendoorn, J.; Stuivenberg, H. H.; Vliet, B. J.; Kruse, C. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1752.
186. Jenrin Discovery. Cannabinoid receptor antagonists/inverse agonists useful for treating metabolic disorders, including obesity and diabetes. US2007/0259934A1 (2007).
187. Jenrin Discovery. Substituted *N*-phenyl-5-phenyl-pyrazolin-3-yl amides as cannabinoid receptor antagonists/inverse agonists useful for treating obesity. US 2009/0286758A1 (2009).
188. Jenrin Discovery. Cannabinoid receptor antagonists/inverse agonists useful for treating metabolic disorders, including obesity and diabetes. US2010/0105751A1 (2010).
189. Laboratorios Del Dr. Esteve, S.A. 4-Methyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxamide useful as a cannabinoid CB1 neutral antagonist. US2011/0028517A1 (2011).
190. Solvay Pharmaceuticals, B.V. Imidazoline derivatives having CB1-antagonistic activity. US7495108B2 (2009).
191. Meurer, L. C.; Finke, P. E.; Mills, S. G.; Walsh, T. F.; Toupence, R. B.; Goulet, M. T.; Wang, J.; Tong, X.; Fong, T. M.; Lao, J.; Schaeffer, M. T.; Chen, J.; Shen, C. P.; Stribling, D. S.; Shearman, L. P.; Strack, A. M.; Ploeg, L. H. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 645.
192. Ellsworth, B. A.; Wang, Y.; Zhu, Y.; Pendri, A.; Gerritz, S. W.; Sun, C.; Carlson, K. E.; Kang, L.; Baska, R. A.; Yang, Y.; Huang, Q.; Burford, N. T.; Cullen, M. J.; Johnghar, S.; Behnia, K.; Pelleymounter, M. A.; Washburn, W. N.; Ewing W. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3978.

193. Wustrow, D. J.; Maynard, G. D.; Yuan, J.; Zhao, H.; Mao, J.; Guo, Q.; Kershaw, M.; Hammer, J.; Brodbeck, R. M.; Near, K. E.; Zhou, D.; Beers, D. S.; Chenard, B. L.; Krause, J. E.; Hutchison, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3376.
194. Bostrom, J.; Berggren, K.; Elebring, T.; Greasley, P. J.; Wilstermanna, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4077.
195. Bostrom, J.; Olsson, R. I.; Tholander, J.; Greasley, P. J.; Ryberg, E.; Nordberg, H.; Hjorth, S.; Cheng, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 479.
196. Lange, J. H. M.; Hartog, A. P.; Neut, M. A. W.; Vliet, B. J.; Kruse, C. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5675.
197. Scott, J. D.; Li, S. W.; Wang, H.; Xia, Y.; Jayne, C. L.; Miller, M. W.; Duffy, R. A.; Boykow, G. C.; Kowalski, T. J.; Spar, B. D.; Stamford, A. W.; Chackalamannil, S.; Lachowicz, J. E.; Greenlee, W. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1278.
198. Schering Corporation. Diaryl morpholines as CB1 modulators. US2010/0197564A1 (2010).
199. Fulp, A.; Bortoff, K.; Zhang, Y.; Seltzman, H.; Mathews, J.; Snyder, R.; Fennell, T.; Maitra, R. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10022.
200. Fulp, A.; Bortoff, K.; Zhang, Y.; Snyder, R.; Fennell, T.; Marusich, J. A.; Wiley, J. L.; Seltzman, H.; Maitra, R. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8066.
201. Jenrin Discovery Inc., Purine compounds as cannabinoid receptor blockers. US2012/8252791B2 (2012).
202. Research Triangle Institute. Peripherally restricted diphenyl purine derivatives. WO2013/123335A1 (2013)
203. Merck Sharp & Dohme Corp. Substituted furo[2,3-*b*]pyridine derivatives as cannabinoid-1 receptor modulators. EP2146997B1 (2010)
204. Merck & Co., Inc. Substituted pyrano[2,3-*b*]pyridine derivatives as cannabinoid-1-receptor modulatos. EP2109615B1 (2011)
205. Debenham, J. S.; Madsen-Duggan, C. B.; Toupence, R. B.; Walsh, T. F.; Wang, J.; Tong, X.; Kumar, S.; Lao, J.; Fong, T. M.; Xiao, J. C.; Huang, C. R. C.; Shen, C.; Feng, Y.; Marsh, D. J.; Stribling, S.; Shearman, L. P.; Strack, A. M.; Goulet, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1448.
206. Debenham, J. S.; Madsen-Duggan, C. B.; Walsh, T. F.; Wang, J.; Tong, X.; Doss, G. A.; Lao, J.; Fong, T. M.; Schaeffer, M.; Xiao, J. C.; Huang, C. R. C.; Shen, C.; Feng, Y.; Marsh, D. J.; Stribling, D. S.; Shearman, L. P.; Strack, A. M.; MacIntyre, D. E.; Ploeghe, L. H. T.; Goulet, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 681.

207. Yan, L.; Huo, P.; Debenham, J. S.; Madsen-Duggan, C. B.; Lao, J.; Chen, R. Z.; Xiao, J. C.; Shen, C. P.; Stribling, S.; Shearman, L. P.; Strack, A. M.; Tsou, N.; Ball, R. G.; Wang, J.; Tong, X.; Bateman, T. J.; Reddy, V. B. G.; Fong, T. M.; Hale, J. J. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4028.
208. Madsen-Duggan, C. B.; Debenham, J. S.; Walsh, T. F.; Yan, L.; Huo, P.; Wanga, J.; Tong, X.; Lao, J.; Fong, T. M.; Xiao, J. C.; Huang, C. R.; Shen, C.; Stribling, D. S.; Shearman, L. P.; Strack, A. M.; Goulet, M. T.; Hale, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3750.
209. Smith, R. A.; Fathi, Z.; Brown, S.; Choi, S.; Fan, J.; Jenkins, S.; Kluender, H. C. E.; Konkar, A.; Lavoie, R.; Mays, R.; Natoli, J.; O'Connor, S. J.; Ortiz, A. A.; Podlogar, B.; Taing, C.; Tomlinson, S.; Trittob, T.; Zhang, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 673.
210. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine compounds. US8188097B2 (**2012**)
211. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine compounds as CB1 receptor antagonists. EP2520577A1 (**2012**).
212. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine compounds as CB1 receptor antagonist. EP2035427 (**2013**)
213. Merck and Co., Inc. Substituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives as cannabinoid-1 receptor modulators. US2010/0063032A1 (**2010**)
214. Merck and Co., Inc. Substituted pyrido[3,2-*E*][1,2,4]triazole[4,3-*c*]pyrimidine derivatives as cannabinoid-1 receptor modulators. US2010/0029697A1 (**2010**)
215. Armstrong, H. E.; Galka, A.; Lin, L. S.; Lanza, T. J.; Jewell, J. P.; Shah, S. K.; Guthikonda, R.; Truong, Q.; Chang, L. L.; Quaker, G.; Colandrea, V. J.; Tong, X.; Wang, J.; Xu, S.; Fong, T. M.; Shen, C. P.; Lao, J.; Chen, J.; Shearman, L. P.; Stribling, S.; Rosko, K.; Strack, A.; Ha, S.; Ploeg, L.V.; Gouleta, M. T.; Hagmann, W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2184.
216. Liu, P.; Lin, L. S.; Hamill, T. G.; Jewell, J. P.; Lanza, T. J.; Gibson, R. E.; Krause, S. M.; Ryan, C.; Eng, W.; Sanabria, S.; Tong, X.; Wang, J.; Levorse, D.A.; Owens, K. A. Fong, T. M.; Shen, C. P.; Lao, J.; Kumar, S.; Yin, W.; Payack, J. F.; Springfield, S. A.; Hargreaves, R.; Burns, H. D.; Goulet, M. T.; Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3427.
217. Kim, M. J.; Kim, J. Y.; Seo, H. J.; Lee, J.; Lee, S. H.; Kim, M. S.; Kang, J.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4692.

218. Ooms, F.; Wouters, J.; Oscari, O.; Happaerts, T.; Bouchard, G.; Carrupt, P.; Testa, B.; Lambert, D. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1748.
219. Muccioli, G. G.; Martin, D.; Scriba, G. K. E.; Poppitz, W.; Poupaert, J. H.; Wouters, J.; Lambert, D. M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2509.
220. Muccioli, G. G.; Wouters, J.; Charlier, C.; Scriba, G. K. E.; Pizza, T.; Pace, P. D.; Martino, P. D.; Poppitz, W.; Poupaert, J. H.; Lambert, D. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 872.
221. Alig, L.; Alsenz, J.; Andjelkovic, M.; Bendels, S.; Benardeau, A.; Bleicher, K.; Bourson, A.; David-Pierson, P.; Guba, W.; Hildbrand, S.; Kube, D.; Lubbers, T.; Mayweg, A. V.; Narquizian, R.; Neidhart, W.; Nettekoven, M.; Plancher, J. M.; Rocha, C.; Rogers-Evans, M.; Rover, S.; Schneider, G.; Taylor, S.; Waldmeier, P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2115.
222. Song, K. S.; Lee, S. H.; Chun, H. J.; Kim, J. Y.; Jung, M. E.; Ahn, K.; Kim, S. U.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4035.
223. Meng, T.; Wang, J.; Peng, H.; Fang, G.; Li, M.; Xiong, B.; Xie, X.; Zhang, Y.; Wang, X.; Shen, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1133.
224. Muccioli, G. G.; Wouters, J.; Scriba, G. K. E.; Poppitz, W.; Poupaert, J. H.; Lambert, D. M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7486.
225. Letourneau, J. J.; Jokiel, P.; Olson, J.; Riviello, C. M.; Ho, K. K.; McAleer, L.; Yang, J.; Swanson, R. N.; Baker, J.; Cowley, P.; Edwards, D.; Ward, N.; Ohlmeyer, M. H. J.; Webb, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5449.
226. Cowley, P. M.; Baker, J.; Barn, D. R.; Buchanan, K. I.; Carlyle, I.; Clark, J. K.; Clarkson, T. R.; Deehan, M.; Edwards, D.; Goodwin, R. R.; Jaap, D.; Kiyoi, Y.; Mort, C.; Palin, R.; Prosser, A.; Walker, G.; Ward, N.; Wishart, G.; Young, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 497.
227. Foloppe, N.; Allen, N. H.; Bentley, C. H.; Brooks, T. D.; Kennett, G.; Knight, A. R.; Leonardi, S.; Misra, A.; Monck, N. J. T.; Sellwood, D. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1199.
228. Behrenswerth, A.; Volz, N.; Torang, J.; Hinz, S.; Brase, S.; Muller, C. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2842.
229. Rempel, V.; Volz, N.; Hinz, S.; Karcz, T.; Meliciani, I.; Nieger, M.; Wenzel, W.; Brase, S.; Muller, C. E. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7967.
230. Pettersson, H.; Bulow, A.; Ek, F.; Jensen, J.; Ottesen, L. K.; Fejzic, A.; Ma, J. N.; Tredici, A. L. D.; Currier, E. A.; Gardell, L. R.; Tabatabaei, A.; Craig, D.;

- McFarland, K.; Ott, T. R.; Piu, F.; Burstein, E. S.; Olsson, R. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1975.
231. Szabo, G.; Kiss, R.; Payer-Lengyel, D.; Vukics, K.; Szikra, J.; Baki, A.; Molnar, L.; Fischer, J.; Keseru, G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3471.
232. Cichero, E.; Menozzi, G.; Spallarossa, A.; Mosti, L.; Fossa, P. *J. Mol. Model.* **2008**, 14, 1131.
233. Foloppe, N.; Benwell, K.; Brooks, T. D.; Kennett, G.; Knight, A. R.; Misra, A.; Monck, N. J. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4183.
234. Ye, M.; Dawson, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3310.
235. Weber, K. C.; Lima, E. F.; Mello, P. H.; Silva, A. B. F.; Honorio, K. M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, 76, 320.
236. Kang, N. S.; Lee, G. N.; Yoo, S. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2990.
237. Lee, G. N.; Kim, K. R.; Ahn, S. H.; Bae, M. A.; Kang, N. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5130.
238. Wang, H.; Duffy, R. A.; Boykow, G. C.; Chackalamannil, S.; Madison, V. S. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2439.
239. Mahmoudian, M. *J. Mol. Graph. Model.* **1997**, 15, 149.
240. Shim, J. Y.; Welsh, W. J.; Howlett, A. C.; Biopolymers **2003**, 71, 169.
241. Salo, O. M. H.; Lahtela-Kakkonen, M.; Gynther, J.; Jarvinen, T.; Poso, A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3048.
242. Montero, C.; Campillo, N. E.; Goya, P.; Paez, J. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 75.
243. Durdagi, S.; Reis, H.; Papadopoulos, M. G.; Mavromoustakos T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7377.
244. Gonzalez, A.; Duran, L. S.; Araya-Secchi, R.; Garate, J. A.; Pessoa-Mahana, D.; Lagosa, C. F.; Perez-Aclea, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4378.
245. Durdagi, S.; Papadopoulos, M. G.; Zoumpoulakis, P. G.; Koukoulitsa, C.; Mavromoustakos, T. *Mol. Divers.* **2010**, 14, 257.
246. Ai, R.; Chang, C. A. *J. Mol. Graph. Model.* **2012**, 38, 155.
247. Latek, D.; Kolinski, M.; Ghoshdastider, U.; Debinski, A.; Bombolewski, R.; Plazinska, A.; Jozwiak, K.; Filipek, S. *J. Mol. Model.* **2011**, 17, 2353.
248. Murumkar, P. R.; Das Gupta, S.; Zambre, V. P.; Giridhar R.; Yadav, M. R. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, 73, 97.
249. Hansch, C.; Verma, R. P. *Mol. Pharm.* **2009**, 6, 849.

250. Verma, R. P.; Hansch, C. *Mol. Pharm.* **2008**, *5*, 745.
251. Murumkar, P. R.; Sharma, M. K.; Shinde, A. C.; Bothara, K. G. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 4192.
252. Kristama, R.; Parmara, V.; Viswanadhana, V. N. *J. Mol. Graph. Model.* **2013**, *45*, 157.
253. Liu, Y.; Lu, X.; Xue, T.; Hu, S.; Zhang, H. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 775.
254. Melagraki, G.; Afantitis, A. *Chemo. Intel. Lab. Sys.* **2013**, *123*, 9.
255. Dossou, K. S.; Devkota, K. P.; Kavanagh, P. V.; Beutler, J. A.; Egan, J. M.; Moaddel, R. *Anal. Biochem.* **2013**, *437*, 138.
256. Qikprop version 3.2, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2009.
257. Roy, K.; Kar, S.; Das, R. N. *Understanding the Basics of QSAR for Application in Pharmaceutical Sciences and Risk Assessment*, Academic Press, **2015**, 219
258. Roy, K.; Kar, S.; Das, R. N. *A Primer on QSAR/QSPR Modeling: Fundamental Concepts (Springer Briefs in Molecular Science)*, Springer, **2015**, 1.
259. Pan, Y.; Wang Y.; Bryant, S. H. *J. Med. Chem. Inf. Model.*, **2013**, *53*, 938.
260. Maestro 9.4, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2013**.
261. LigPrep, version 2.3, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2009**.
262. Foll, B. L.; Trigo, J. M.; Sharkey K. A.; Strat, Y. L. *Med. Hypotheses*, **2013**, *80*, 564.
263. Roy, K.; Kar S.; Ambure, P. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2015**, *145*, 22.
264. Kuang, G.; Hu, G.; Sun, X.; Li, W.; Liu G.; Tang, Y. *J. Mol. Model.* **2012**, *18*, 3831.
265. Maestro 9.0, Schrodinger, LLC, New York, NY, **2009**.
266. Glide version 5.5, Maestro 9.0, Schrodinger, LLC, New York, NY, **2009**.
267. www.rcsb.org assessed on 10.08.2017.
268. Murumkar, P. R.; Sharma, M. K.; Giridhar, R.; Yadav, M. R. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 226.
269. <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/prediction> assessed on 25th March **2017**.
270. Pires, D.E.V.; Blundell, T. L.; Ascher, D. B. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4066.
271. <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/theory> assessed on 25th March **2017**.
272. Di, L.; Kerns, E. H.; Fan, K.; McConnell, O. J.; Carter, G. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 223.
273. Machhi, J.; Prajapati, N.; Tripathi, A.; Parikh, Z. S.; Kanhed, A. M.; Patel, K.; Pillai, P. P.; Giridhar, R.; Yadav, M. R. *Mol. Neurobiol.* **2016** (In press).
274. SYBYL 7.0, Tripos Inc., 1699 South Hanley Road, St. Louis, Missouri 63144, USA

275. Murumkar, P. R.; Le, L.; Truong, T. N.; Yadav, M. R. *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 710.
276. Adhikari, N.; Halder, A. K.; Mondal, C.; Jha, T. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 6029.
277. Cramer, R. D.; Patterson, D. E.; Bunce, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5959.
278. Zha, C.; Brown, G. B.; Brouillette, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 95.
279. Kliebe, G.; Abraham, U.; Mietzner, T. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4130.
280. Cramer, R. D.; Bunce, J. D.; Patterson, D. E. *Quant. Struct-Act. Relat.* **1988**, 7, 18.
281. Kamath, S.; Buolamwini, J. K. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4657.
282. Araujo, J. Q.; de Brito, M. A.; Hoelz, L. V. B.; de Alencastro R. B.; Castro, H. C.; Rodrigues, C. R.; Albuquerque, M. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 39.
283. Dunn, W. J.; Wold, S.; Edlund, V.; Helberg, S. *Quant. Struct-Act Relat.* **1984**, 3, 131.
284. Golbraikh, A.; Tropsha, A. *J. Mol. Graph. Model.* **2002**, 20, 269.
285. Roy, P. P.; Paul, S.; Mitra, I.; Roy, K. *Molecules* **2009**, 14, 1660.
286. Roy, P. P.; Roy, K. *QSAR Comb. Sci.* **2008**, 27, 302.
287. Zhang, S.; Golbraikh, A.; Oloff, S.; Kohn, H.; Tropsha, A. *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, 46, 1984.
288. Melagraki, G.; Afantitis, A. *RSC Adv.* **2014**, 4, 50713.
289. Kalva, S.; Singam, E. R. A.; Rajapandian, V.; Saleena L. M.; Subramanian, V. *J. Mol. Graph. Model.* **2014**, 49, 25.
290. Therese, P. J.; Manvar, D.; Kondepudi, S.; Battu, M. B.; Sriram, D.; Basu, A.; Yogeeswari P.; Basu, N. K. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, 54, 539.
291. Kaur, M.; Kumari, A.; Bahia, M. S.; Silakari, O. *J. Mol. Graph. Model.* **2013**, 39, 165.
292. Murumkar, P. R.; Zambre V. P.; Yadav, M. R. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2010**, 24, 143.
293. Li, G.; Yanga, L.; Xua, Y.; Wanga, W.; Li L. L.; Yanga, S. *J. Mol. Graph. Model.* **2013**, 44, 278.
294. Huang, Q.; Li L. L.; Yang, S. Y. *J. Mol. Graph. Model.* **2010**, 28, 775.
295. Saha S.; Raghava, G. P. S. *Nucleic Acids Res.* **2006**, 34, W202.
296. www.zinc.docking.org. accessed 12th July **2014**.
297. Hua, T.; Vemuri, K.; Pu, M.; Qu, L.; Han, G. W.; Wu, Y.; Zhao, S.; Shui, W.; Li, S.; Korde, A.; Laprairie, R. B.; Stahl, E. L.; Ho, J. H.; Zvonok, N.; Zhou, H.;

- Kufareva, I.; Wu, B.; Zhao, Q.; Hanson, M. A.; Bohn, L. M.; Makriyannis, A., Stevens, R. C.; Liu, Z. J. *Cell* **2016**, 167, 750.
298. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. Purification of Biochemicals and Related Products. In Purification of Laboratory Chemicals, **2003**, 5, 500 (Elsevier Science, 2003).
299. Ulbricht, T. L. V.; Okuda, T.; Price, C. C. *Org. Synth.* **2003**, 34, 1.
300. Ramprasad, J.; Nayak, N.; Dalimba, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 106, 75.
301. Hui, A.; Chen, Y.; Zhu, S.; Gan, C.; Pan J.; Zhou, A. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 3546.
302. <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> assessed on 25th March **2017**.
303. Harrold, M. W.; Chang, Y. A.; Wallace, R. A.; Farooqui, T.; Wallace, L. J.; Uretsky, N.; Miller D. D. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1631.
304. Roger, R.; Boissier, J. R. *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1966**, 9, 2963.
305. Gilman, H.; Shirley, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 888.
306. Lu, C.; Guo, Y.; Yan, J.; Luo, Z.; Luo, H. B.; Yan, M.; Huang, L.; Li X. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 5843.