(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
12 avril 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/24798 A1

(51) Classification internationale des brevets[7]:
A61K 31/454, A61P 9/10, 25/00, 25/28

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02662

(22) Date de dépôt international:
27 septembre 2000 (27.09.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/12415 1 octobre 1999 (01.10.1999) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)*: **SANOFI-SYNTHELABO** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)*: **BOURRIE, Bernard** [FR/FR]; 138, rue des Kermes, F-34980 Saint Gély du Fesc (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; 10, rue Carl von Linné, F-34090 Montpellier (FR).

(74) Mandataire: **THOURET-LEMAITRE, Elisabeth**; Sanofi-Synthélabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés *(régional)*: brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:
— *Avec rapport de recherche internationale.*
— *Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 01/24798 A1

(54) Title: USE OF CENTRAL CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PREPARING MEDICINES

(54) Titre: UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CENTRAUX POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS

(57) Abstract: The invention concerns the use of a central cannabinoid receptor antagonist for preparing medicines for use in treating and preventing neuro-inflammatory pathologies.

(57) Abrégé: L'invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes centraux pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement et la prévention des pathologies neuroinflammatoires.

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CENTRAUX POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS.

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes centraux dits récepteurs CB_1.

Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB_1 pour la préparation de médicaments destinés à la prévention et au traitement des pathologies neuroinflammatoires, en particulier les maladies entraînant une démyélinisation telles que la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré par exemple, ainsi que les encéphalites virales, les accidents vasculaires cérébraux ou les traumatismes crâniens.

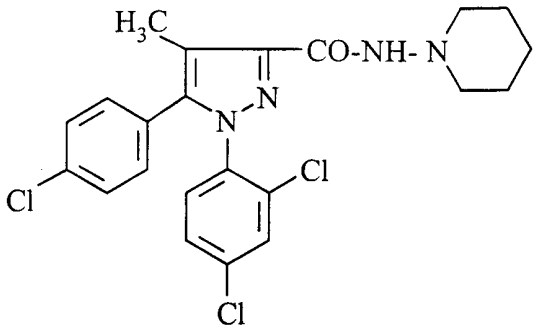
Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une intéraction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité couplés aux protéines G. Deux types de récepteurs sont actuellement décrits : les récepteurs CB_1, présents majoritairement au niveau du système nerveux central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et les récepteurs CB_2 présents dans le système immunitaire (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65).

Il est connu que le cannabis peut réduire ou supprimer certains symptômes associés à la sclérose en plaques tels que la spasticité musculaire et la douleur, (CNS Drugs, 1999, 11/5, 327-334).

Par ailleurs, il est décrit que des composés actifs sélectivement sur les récepteurs CB_2 aux cannabinoïdes peuvent être utilisées dans le traitement des maladies inflammatoires d'origine immunitaire (demande de brevet WO 98/31227).

L'utilisation d'agonistes des récepteurs CB_1 aux cannabinoïdes est citée pour la prévention et le traitement de maladies neurodégénératives (demande de brevet WO 98/439100).

Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, ci-après dénommé composé A, de formule :



(I)

ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-656 354, comme antagonistes des récepteurs centraux CB_1 aux cannabinoïdes.

On a maintenant trouvé que l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB_1 comme le composé A, ses sels pharmaceutiquement acceptables ou leurs solvats, est utile pour la prévention et le traitement des pathologies neuroinflammatoires, en particulier les maladies entraînant une démyélinisation telles que la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré par exemple, ainsi que les encéphalites virales, les accidents vasculaires cérébraux ou les traumatismes crâniens.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou d'un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles pour la prévention et pour le traitement de telles maladies.

Le composé A et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont préparés selon le brevet européen EP 656 354, de même les compositions pharmaceutiques peuvent être préparées selon la description de ce même brevet.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif seul ou en association avec un autre principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, transdermique, intramusculaire, intraveineuse, intranasale et les formes d'administration rectale.

Le dosage journalier du composé selon l'invention est de 0,001 à 5 mg/kg, avantageusement de 0,01 à 2,5 mg/kg, préférentiellement de 0,02 à 2 mg/kg, à

administrer en une ou plusieurs fois. Les composés sont généralement formulés en unité de dosage contenant de 0,1 à 500 mg, avantageusement de 1 à 250 mg, préférentiellement de 2 à 200 mg, de principe actif par unité de dosage, à administrer une fois, deux fois ou plusieurs fois en même temps, selon la nécessité. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Selon la présente invention, les formes orales d'administration sont préférées.

L'invention est également relative à une méthode de traitement des pathologies neuroinflammatoires, en particulier les maladies entraînant une démyélinisation telles que la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré par exemple ; ainsi que les encéphalites virales, les accidents vasculaires cérébraux ou les traumatismes crâniens.

L'activité de l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB_1 a été recherchée dans le modèle d'encéphalite allergique expérimentale (EAE) induite :

a) chez le rat Lewis par l'administration intraplantaire de protéine basique de myéline (MBP) (fragment 68-84) dans un adjuvant complet de Freund (FCA) enrichi en *mycobacterium tuberculosis* selon le protocole publié par Martin et Near (J. Neuroimmunol., 1995, 241-245),

b) chez la souris SjL/j par l'administration sous-cutanée de peptide protéolipide (PLP) (fragment 139-151) dans un adjuvant complet de Freud enrichi en *mycobacterium tuberculosis* selon le protocole décrit dans Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996,. 93, 2499-2504. 24 et 48 heures après cette injection, les souris reçoivent une suspension de *Bordetella pertusis* par voie intraveineuse.

L'EAE est une maladie autoimmune et inflammatoire du système nerveux central présentant des lésions démyélinisantes rappelant par exemple celle de la sclérose en plaques humaine.

Dans les modèles expérimentaux, le composé représentatif de l'invention, administré par voie orale ou intrapéritonéale depuis le jour zéro d'induction de la maladie, atténue de façon très significative la maladie, atténuation mesurée à la fois sur les variations de poids des animaux (les animaux malades présentent une perte importante de poids) et sur la sévérité de la pathologie (les animaux malades présentent une paralysie des pattes postérieures). La perte de poids des animaux traités, par le composé A est significativement plus faible que celle des animaux traités

par le seul véhicule. De même, la sévérité de la maladie est statistiquement plus faible dans les groupes d'animaux traités par le composé A.

Les résultats de ces études montrent que le composé A, antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB_1 et ses sels et solvats pharmaceutiquement acceptables, interviennent favorablement dans cette pathologie de dysfonctionnement neurologique et peuvent ainsi trouver une application clinique dans le traitement de maladies causant des lésions démyélinisantes, telle que la sclérose en plaques.

EXEMPLE 1 Gélule dosée à 1 mg d'antagoniste des récepteurs CB1.

Composé A micronisé	1,00 mg
Amidon de maïs	51,00 mg
Lactose monohydrate	103,33 mg
Polyvidone	4,30 mg
Sodium laurylsulfate	0,17 mg
Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulé	8,50 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Stéarate de magnésium	1,70 mg

Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 2 Gélule dosée à 10 mg d'antagoniste des récepteurs CB1.

Composé A micronisé	10,00 mg
Amidon de maïs	51,00 mg
Lactose monohydrate	94,33 mg
Polyvidone	4,30 mg
Sodium laurylsulfate	0,17 mg
Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulé	8,50 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Stéarate de magnésium	1,70 mg

Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 3 Gélule dosée à 30 mg d'antagoniste des récepteurs CB1.

Composé A micronisé	30,00 mg
Amidon de maïs	51,00 mg
Lactose monohydrate	74,33 mg
Polyvidone	4,30 mg
Sodium laurylsulfate	0,17 mg
Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulé	8,50 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Stéarate de magnésium	1,70 mg

Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 4 Comprimé dosé à 30 mg d'antagoniste des récepteurs CB1.

Composé A micronisé	30,00 mg
Lactose monohydrate	Q.S.
Amidon de maïs	40,00 mg
Hydroxypropylméthyl cellulose 6cP	5,00 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulé	10,00 mg
Stéarate de magnésium	2,00 mg

Pour un comprimé terminé à 200 mg.

REVENDICATIONS

1. Utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou pour traiter les pathologies neuroinflammatoires.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour prévenir ou pour traiter les maladies entraînant une démyélinisation, les encéphalites virales, les accidents vasculaires cérébraux ou les traumatismes crâniens.
3. Utilisation selon la revendication 2 pour traiter la sclérose en plaques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No
PCT/FR 00/02662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/454 A61P9/10 A61P25/00 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) * le document en entier, plus particulièrement page 5, lignes 15-31 * ---	1
X	US 5 624 941 A (BARTH FRANCIS ET AL) 29 April 1997 (1997-04-29) abstract column 28, line 22 - line 28; claims; examples 195-200 --- -/--	1

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 March 2001	15/03/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hoff, P

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PERTWEE R G: "Pharmacology of cannabinoid receptor ligands." CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, (1999 AUG) 6 (8) 635-64. REF: 171, XP000923352 abstract page 657, left-hand column, last paragraph -page 660, right-hand column, paragraph 1 ---	1
X	CONSROE P.: "Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders." NEUROBIOLOGY OF DISEASE, (1998) 5/6 (534-551)., XP000920684 * le document en entier, plus particulièrement page 545, colonne de gauche, dernier alinéa-page 546, colonne de droite, alinéa 1 * ---	1
A	WO 96 02248 A (LILLY CO ELI) 1 February 1996 (1996-02-01) page 1, line 1 - line 6 page 3, line 29 -page 4 page 31, line 16 - line 35 page 36, line 29 -page 37, line 30; claims ---	1-3
A	NAGAYAMA T ET AL: "Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures." JOURNAL OF NEUROSCIENCE, (1999 APR 15) 19 (8) 2987-95., XP000920687 the whole document ---	1-3
A	MOLINA-HOLGADO F. ET AL: "The endogenous cannabinoid anandamide potentiates interleukin-6 production by astrocytes infected with Theiler's murine encephalomyelitis virus by a receptor-mediated pathway." FEBS LETTERS, (1998) 433/1-2 (139-142)., XP000914617 the whole document ---	1-3
A	EP 0 860 168 A (BAYER AG) 26 August 1998 (1998-08-26) the whole document --- -/--	1-3

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int tional Application No
PCT/FR 00/02662

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 00 15609 A (MALLERON JEAN LUC ;ACHARD DANIEL (FR); GRISONI SERGE (FR); MIGNANI) 23 March 2000 (2000-03-23) abstract page 23, line 12 -page 24, line 20 page 199, line 24 -page 200, line 13 ---	1-3
P,A	WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 August 2000 (2000-08-10) the whole document -----	1-3

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

Continuation of box I.2

Claim 1 of the present application concerns the treatment of a wide variety of diseases. However, a support basis as defined by PCT Article 5 can only be found for a very limited number of those diseases. In the present case, Claim 1 is so much lacking in clarity and the disclosure of the invention in the description is so limited that it is not possible to carry out any meaningful search covering the whole claimed spectrum. Consequently, the search was limited to those parts of the claims which are supported and disclosed, that is the parts concerning diseases explicitly mentioned in Claims 2 and 3, while taking into consideration the general concept underlying the invention.

Claims which have been the subject of a complete search: 2, 3
Claims which have been the subject of an incomplete search : 1

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the line of conduct adopted by the EPO acting in its capacity as International Searching Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter in respect of which no search has been carried out. Such attitude will remain unchanged, notwithstanding whether the claims have been modified or not, either after the search report has been received or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int(ional Application No
PCT/FR 00/02662

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A	14-03-2000
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A,B	01-11-1995
		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T	28-11-1997
		HK 1000599 A	09-04-1998
		HU 71498 A,B	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		RU 2141479 C	20-11-1999
		SG 68570 A	20-06-2000
		SI 656354 T	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995
US 5624941 A	29-04-1997	FR 2692575 A	24-12-1993
		FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 149489 T	15-03-1997
		AU 4143893 A	06-01-1994
		BR 1100409 A	13-10-1999
		BR 9302435 A	11-01-1994
		CA 2098944 A	24-12-1993
		CZ 9301172 A	16-03-1994
		DE 69308395 D	10-04-1997
		DK 576357 T	15-09-1997
		EP 0576357 A	29-12-1993
		ES 2101258 T	01-07-1997
		FI 932891 A	24-12-1993
		GR 3023535 T	29-08-1997
		HU 64526 A,B	28-01-1994
		IL 106099 A	15-07-1998
		JP 6073014 A	15-03-1994
		MX 9303664 A	31-01-1994
		NO 932296 A	27-12-1993
		NZ 247961 A	28-08-1995
		RU 2119917 C	10-10-1998
		SK 65493 A	02-02-1994
		ZA 9304511 A	22-02-1994
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A	14-03-2000
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A,B	01-11-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int tional Application No
PCT/FR 00/02662

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5624941 A		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		EP 0656354 A	07-06-1995
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T	28-11-1997
		HK 1000599 A	09-04-1998
		HU 71498 A,B	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		RU 2141479 C	20-11-1999
		SG 68570 A	20-06-2000
		SI 656354 T	31-10-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995
WO 9602248 A	01-02-1996	AU 2962295 A	16-02-1996
		CA 2194684 A	01-02-1996
		EP 0766559 A	09-04-1997
		JP 10503185 T	24-03-1998
		US 5596106 A	21-01-1997
		US 5747524 A	05-05-1998
EP 0860168 A	26-08-1998	DE 19706903 A	27-08-1998
		JP 10236978 A	08-09-1998
WO 0015609 A	23-03-2000	FR 2783246 A	17-03-2000
		AU 5523299 A	03-04-2000
WO 0046209 A	10-08-2000	FR 2789078 A	04-08-2000
		FR 2789079 A	04-08-2000
		AU 2298900 A	25-08-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/FR 00/02662

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/454 A61P9/10 A61P25/00 A61P25/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) * le document en entier, plus particulièrement page 5, lignes 15-31 * ---	1
X	US 5 624 941 A (BARTH FRANCIS ET AL) 29 avril 1997 (1997-04-29) abrégé colonne 28, ligne 22 - ligne 28; revendications; exemples 195-200 --- -/--	1

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
8 mars 2001	15/03/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hoff, P

1

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
X	PERTWEE R G: "Pharmacology of cannabinoid receptor ligands." CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, (1999 AUG) 6 (8) 635-64. REF: 171, XP000923352 abrégé page 657, colonne de gauche, dernier alinéa -page 660, colonne de droite, alinéa 1 ---	1
X	CONSROE P.: "Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders." NEUROBIOLOGY OF DISEASE, (1998) 5/6 (534-551)., XP000920684 * le document en entier, plus particulièrement page 545, colonne de gauche, dernier alinéa-page 546, colonne de droite, alinéa 1 * ---	1
A	WO 96 02248 A (LILLY CO ELI) 1 février 1996 (1996-02-01) page 1, ligne 1 - ligne 6 page 3, ligne 29 -page 4 page 31, ligne 16 - ligne 35 page 36, ligne 29 -page 37, ligne 30; revendications ---	1-3
A	NAGAYAMA T ET AL: "Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures." JOURNAL OF NEUROSCIENCE, (1999 APR 15) 19 (8) 2987-95., XP000920687 le document en entier ---	1-3
A	MOLINA-HOLGADO F. ET AL: "The endogenous cannabinoid anandamide potentiates interleukin-6 production by astrocytes infected with Theiler's murine encephalomyelitis virus by a receptor-mediated pathway." FEBS LETTERS, (1998) 433/1-2 (139-142)., XP000914617 le document en entier ---	1-3
A	EP 0 860 168 A (BAYER AG) 26 août 1998 (1998-08-26) le document en entier --- -/--	1-3

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/FR 00/02662

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,A	WO 00 15609 A (MALLERON JEAN LUC ;ACHARD DANIEL (FR); GRISONI SERGE (FR); MIGNANI) 23 mars 2000 (2000-03-23) abrégé page 23, ligne 12 -page 24, ligne 20 page 199, ligne 24 -page 200, ligne 13 ---	1-3
P,A	WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 août 2000 (2000-08-10) le document en entier -----	1-3

1

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La revendication 1 présente a trait au traitement d'une très grande variété de maladies. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces maladies. Dans le cas présent, la revendication 1 manque à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux maladies explicitement mentionées dans les revendications 2 et 3, en tenant dûment compte de l'idée générale sur laquelle repose l'invention.

Revendications ayant fait l'objet d'une recherche complète : 2,3
Revendication ayant fait l'objet d'une recherche incomplète : 1

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/FR 00/02662

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0656354 A	07-06-1995	FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A	14-03-2000
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A,B	01-11-1995
		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T	28-11-1997
		HK 1000599 A	09-04-1998
		HU 71498 A,B	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		RU 2141479 C	20-11-1999
		SG 68570 A	20-06-2000
		SI 656354 T	31-10-1997
		US 5624941 A	29-04-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995
US 5624941 A	29-04-1997	FR 2692575 A	24-12-1993
		FR 2713224 A	09-06-1995
		FR 2713225 A	09-06-1995
		AT 149489 T	15-03-1997
		AU 4143893 A	06-01-1994
		BR 1100409 A	13-10-1999
		BR 9302435 A	11-01-1994
		CA 2098944 A	24-12-1993
		CZ 9301172 A	16-03-1994
		DE 69308395 D	10-04-1997
		DK 576357 T	15-09-1997
		EP 0576357 A	29-12-1993
		ES 2101258 T	01-07-1997
		FI 932891 A	24-12-1993
		GR 3023535 T	29-08-1997
		HU 64526 A,B	28-01-1994
		IL 106099 A	15-07-1998
		JP 6073014 A	15-03-1994
		MX 9303664 A	31-01-1994
		NO 932296 A	27-12-1993
		NZ 247961 A	28-08-1995
		RU 2119917 C	10-10-1998
		SK 65493 A	02-02-1994
		ZA 9304511 A	22-02-1994
		AT 154012 T	15-06-1997
		AU 685518 B	22-01-1998
		AU 7899994 A	15-06-1995
		BR 1100984 A	14-03-2000
		CA 2136893 A	21-06-1995
		CN 1110968 A,B	01-11-1995

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5624941 A		CZ 9403016 A	14-06-1995
		DE 69403614 D	10-07-1997
		DE 69403614 T	22-01-1998
		DK 656354 T	29-12-1997
		EP 0656354 A	07-06-1995
		ES 2105575 T	16-10-1997
		FI 945690 A	03-06-1995
		GR 3024470 T	28-11-1997
		HK 1000599 A	09-04-1998
		HU 71498 A,B	28-11-1995
		IL 111719 A	28-10-1999
		JP 7309841 A	28-11-1995
		NO 944625 A	06-06-1995
		NZ 270025 A	26-09-1995
		PL 306067 A	12-06-1995
		RU 2141479 C	20-11-1999
		SG 68570 A	20-06-2000
		SI 656354 T	31-10-1997
		ZA 9409342 A	09-10-1995
WO 9602248 A	01-02-1996	AU 2962295 A	16-02-1996
		CA 2194684 A	01-02-1996
		EP 0766559 A	09-04-1997
		JP 10503185 T	24-03-1998
		US 5596106 A	21-01-1997
		US 5747524 A	05-05-1998
EP 0860168 A	26-08-1998	DE 19706903 A	27-08-1998
		JP 10236978 A	08-09-1998
WO 0015609 A	23-03-2000	FR 2783246 A	17-03-2000
		AU 5523299 A	03-04-2000
WO 0046209 A	10-08-2000	FR 2789078 A	04-08-2000
		FR 2789079 A	04-08-2000
		AU 2298900 A	25-08-2000