

(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
6 mars 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/018060 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 45/06, A61P 25/16

(74) Mandataire : **ROUSSEAU, Pierrick**; Aventis Pharma
S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron,
F-92165 Antony Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/02945

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 28 août 2002 (28.08.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/11201 29 août 2001 (29.08.2001) FR

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

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **AVEN-
TIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20, avenue Raymond
Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BENA-
VIDES, Jésus** [FR/FR]; 47, avenue de Seine, F-92500
Rueil-Malmaison (FR). **BOCCIO, Daniel** [FR/FR]; 27,
rue de Lourdeau, F-77310 Pringy (FR). **HENIN, Yvette**
[FR/FR]; 12, rue Duchefdelaville, F-75013 Paris (FR).
PIOT-GROSJEAN, Odile [FR/FR]; 12, rue Guy Moquet,
F-94600 Choisy le Roi (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

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

(54) Title: COMPOSITION FOR TREATING PARKINSON'S DISEASE CONTAINING A CB1 RECEPTOR ANTAGONIST
AND A PRODUCT ACTIVATING DOPAMINERGIC NEUROTRANSMISSION IN THE BRAIN

(54) Titre : COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON CONTENANT UN ANTAGO-
NISTE DU RECEPTEUR CB1 ET UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE DANS LE
CERVEAU

(57) Abstract: The invention concerns the association of one or several azetidine derivatives antagonists of CB1 and one or several
products activating dopaminergic neurotransmission in the brain, pharmaceutical compositions containing same and their use for
treating Parkinson's disease

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'association d'un ou de plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 et d'un ou de
plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau, les compositions pharmaceutiques les contenant
et leur utilisation pour le traitement de la maladie de Parkinson.



WO 03/018060 A1

COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON CONTENANT UN
ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION
DOPAMINERGIQUE DANS LE CERVEAU

5

La présente invention concerne l'association de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 et de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau, les compositions pharmaceutiques les contenant et
10 leur utilisation pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Des antagonistes du récepteur CB1 sont développés pour le traitement de la schizophrénie (D. KENDALL, Curr. Opin. Cent. Peripher. Nerv. Syst. Invest. Drugs, 2(1), 112-122, 2000), pour leur action sur la prise alimentaire (G. COLOMBO et coll., Life Sciences, 63 (8), 113-117 (1998); J. SIAMAND et coll., Behavioural
15 Pharmacol., 9, 179-181 (1998)), pour le traitement de la maladie de Parkinson, épilepsie, migraine, stress (G. GERDEMAN, DM. LOVINGER, J. Neurophysiol, 85(1), 468-471, 2001 ; WO0046209).

La maladie de Parkinson résulte d'un désordre neurologique chronique et progressif. Elle repose sur un déficit en dopamine, un excès relatif en acétylcholine et est
20 associée à une destruction des neurones dopaminergiques qui participent au contrôle des activités motrices (H. LULLMANN et coll., Atlas de poche de pharmacologie, 2^o Ed, Médecine-Sciences, Flammarion, ISBN2-257-12119-8). Le traitement de la maladie de Parkinson est principalement pharmacologique et fait appel à différents médicaments destinés à accroître la quantité de dopamine présente dans le cerveau.

25 La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, la lévodopa, précurseur de la dopamine convertie en dopamine par la dopa-décarboxylase, a été développée dans les années 60. La lévodopa reste aujourd'hui le premier traitement

de choix de la maladie de Parkinson et donne initialement de bons résultats mais après plusieurs années, on observe chez la majorité des patients des fluctuations de réponse (effet 'on-off'), une diminution de son efficacité au fur et à mesure que la maladie progresse (effet 'wearing-off', détérioration de fin de dose), et surtout des dyskinésies (mouvements anormaux involontaires). Un état de psychose peut également être observé.

D'autres médicaments comme les agonistes dopaminergiques sont également préconisés seuls ou en association à la lévodopa et ont principalement pour objet de réduire au minimum les effets indésirables de celle-ci. Depuis quelques années, des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase MAO-B, enzyme de dégradation de la dopamine dans le cerveau, ainsi que des inhibiteurs de la catéchol-O méthyl-transférase (COMT), enzyme qui empêche la lévodopa de franchir la barrière hémato-encéphalique, ont été développés et prescrits en association avec la lévodopa. Des effets secondaires importants ont également été observés avec ces thérapies.

Afin de remédier aux inconvénients susmentionnés, il a été trouvé que l'association de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 et de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau présente un effet de synergie dans le traitement de la maladie de Parkinson. En effet cette association permettrait de potentialiser les effets symptomatiques d'une monothérapie dopaminergique (lévodopa, agonistes dopaminergiques et inhibiteurs d'enzyme) et permettrait de réduire les effets secondaires, en particulier les dyskinésies.

Outre la lévodopa, précurseur de la dopamine, on peut citer parmi les agonistes dopaminergiques, les produits suivants : bromocriptine (Novartis), cabergoline (Pharmacia Corp.) adrogolide (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd), Duodopa[®] (Neopharma), L-dopa, dopadose (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ropinirole (GlaxoSmithKline Beecham), pramipexole (Boehringer Ingelheim) rotigotine (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), spheramine (Titan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva pharmaceutical), uridine (Polifarma)

Parmi les inhibiteurs de MAO_B, on peut citer: rasagiline (Teva Pharmaceutical Ind.) selegiline (RPScherer Corp / Elan) SL340026 (Sanofi-Synthelabo).

Parmi les inhibiteurs de COMT, on peut citer: tolcapone (Roche) et entacapone (Orion Pharma).

- 5 L'invention a donc pour objet l'association de un ou plusieurs produits activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 de formule I :

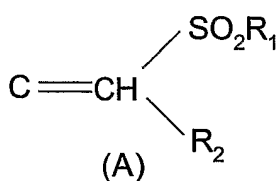
Parmi les antagonistes CB1, on peut notamment utiliser les dérivés d'azétidine décrits dans WO 00/15609 de formule :



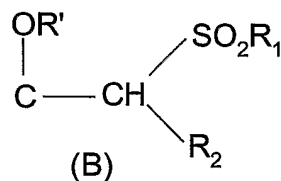
10

dans laquelle

R représente une chaîne



ou



R₁ représente un radical méthyle ou éthyle,

- 15 R₂ représente soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, hydroxy, -COOR₅, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfa-
nyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, cyano,

-CONHR₉, -CO-NR₁₆R₁₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR₁₂R₁₃ ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indolinyle, indolyle, 5 isochromannyle, isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, -COOR₅, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, cyano, -CONHR₉, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou 10 alkylthioalkyle,

R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR₅, -CONR₁₀R₁₁, -CO-NH-NR₆R₇, alkylsulfanyle, 15 hydroxyalkyle, -alk-NR₆R₇ ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, 20 alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR₅, -CO-NH-NR₆R₇, -CONR₁₀R₁₁, -alk-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R₅ est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

25 R₆ et R₇, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

R₈ représente un radical alkyle,

- 5 R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- 10 R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₀ et R₁₁ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle,
- 15 R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk,
- 20 -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,
- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,
- 25 R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

étant entendu que les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de
5 carbone,

leurs isomères optiques (énantiomères et diastéréoisomères) et leurs sels pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les dérivés d'azétidine préférés objet de la présente invention on peut citer les dérivés suivants :

- 10 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
15 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
20 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,

- 1-benzhydryl-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
- 15 (phényl)méthyl]azétidine,
- (R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- 20 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl) méthyl]-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl) phényl]méthylsulfonyl méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[(RS)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[(R)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(S)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 20 1-{{{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-di-
fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-di-
fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}}-
10 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{(R)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}}-
3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}}-3-
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-
20 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluo-
rophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluoro-
phényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluo-
10 rophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluoro-
20 phényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1 - {(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1 - {(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1 - {(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (RS)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (R)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (RS)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1 - {(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (RS)-1 - [(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1 - [(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- (S)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényl]méthylène}azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 5 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- 10 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 15 (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl}(méthylsulfonyl)méthylène} azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl}(méthylsulfonyl)méthylène} azétidine,

- 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)
5 (méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-
15 yl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-*isobutyl*aminocarbonylthiën-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,
- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
10 (2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-isobutyl-benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,
- N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,
20
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,
- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
- 10 (2-phényl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,
- ester méthylique de l'acide 4-{[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl}-cyclohexanecarboxylique,
- 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesul-
- 20 fonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,
- ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,
- 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,

ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-carbamique,

N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,
5

N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

10 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,

4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,
15

1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

20 ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,
25

(RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène] azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,

- 5 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Et encore plus particulièrement préférés sont les dérivés d'azétidine suivants :

- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,

ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables des dérivés d'azétidine, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.
- 15

- L'effet de synergie de l'association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs antagonistes CB1 dans le traitement de la maladie de Parkinson a été déterminé dans un modèle d'akinésie induite par la réserpine chez le rat selon le protocole suivant :
- 20

- Des rats mâles Sprague-Dawley ont été traités avec la réserpine administrée par voie sous-cutanée à la dose de 3 mg/kg (1ml/kg) afin d'induire une akinésie chez l'animal. 18 heures après ce traitement, l'activité locomotrice de ces animaux a été mesurée et enregistrée à l'aide d'un système automatisé (Videotrack, France). La locomotion, exprimée en centimètres, est estimée par une distance moyenne globale
- 25

parcourue pendant cette période (n= 11-38 rats par groupe). L'analyse statistique est réalisée par une analyse de variance et une comparaison post-hoc (si approprié) à l'aide d'un test de Mann et Whitney ou de Dunnett. Un effet significatif est noté pour $p < 0.05$.

5 Les tableaux 1 et 2 démontrent l'effet de synergie de l'association.

Le tableau 1 concerne l'administration ip de l'antagoniste CB1 et le tableau 2 concerne l'administration po de l'antagoniste CB1

Les résultats pour l'administration ip de l'antagonistes CB1 (tableau 1) sont exprimés en pourcentage d'augmentation par rapport à l'activité du quinpirole et en
10 pourcentage de diminution par rapport à l'activité d'une très forte dose de lévodopa.

L'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et d'un agoniste dopaminergique D2 (quinpirole) est réalisée de la manière suivante :

Le produit antagoniste CB1 (1.5 mg/kg i.p., 2 ml/kg) et le quinpirole (62.5 µg/kg i.p., 1 ml/kg) sont co-administrés 18 heures après l'injection de résérpine.
15 L'enregistrement de l'activité motrice débute 5 minutes après la co-administration des produits et dure 1 heure.

L'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et d'une forte dose de lévodopa (modèle de dyskinésie) est réalisée de la manière suivante :

Le produit antagoniste CB1 (3 mg/kg i.p., 2 ml/kg) et la lévodopa (120 mg/kg +
20 bensérazide 50 mg/kg i.p., 5 ml/kg) sont co-administrés. Le bensérazide est un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique, ce qui permet à la lévodopa de franchir la barrière hémato-encéphalique avant sa transformation en dopamine. L'enregistrement de l'activité motrice débute 5 minutes après la co-administration et dure 2.5 heures.

Tableau 1

Rats réserpinés	Association au quinpirole (62.5 µg/kg ip)	Association à la lévodopa (120 mg/kg ip)
Exemple 1	+125%*** (1.5 mg/kg i.p.)	- 42% * (3 mg/kg i.p.)
SR141716A 1 mg/kg i.p.	+116%***	- 61% *

Exemple 1 : 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)-méthylène] azétidine)

5 SR141716A : N-(piperidin-1-yl)-5(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamidehydrochloride

ANOVA + Mann-Whitney: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Ces résultats selon l'invention démontrent que les antagonistes du récepteur CB1 :

- potentialisent significativement les effets d'un agoniste dopaminergique D2
10 (réduction des symptômes parkinsoniens)
- et réduisent l'hyperactivité induite par une très forte dose de lévodopa
(activité anti-dyskinétique)

Les études par voie orale sont effectuée dans un solvant hydrophobe de formulation Labrafil/Labrasol (40/60%, w/w). Ces produits sont administrés (sous un volume de
15 1ml/kg) une heure avant l'agoniste dopaminergique. L'enregistrement de l'activité locomotrice débute 5 min après l'injection intra-péritonéale de l'agoniste dopaminergique et dure 1 heure. L'agoniste dopaminergique D1 est le Cl-APB à 0.3 mg/kg. L'agoniste dopaminergique D2 est le quinpirole à 0.1mg.kg.

Les résultats pour l'administration po de l'antagonistes CB1 sont donnés à trois
20 doses différentes (1, 3 et 10 mg/kg/po) et ces résultats (tableau 2) sont exprimés en pourcentage d'augmentation par rapport à l'activité du quinpirole et en pourcentage de diminution par rapport à l'activité d'une forte dose de Cl-APB (SKF 82958)

TABLEAU 2

	Dose Mg/kg po	Association au quinpirole (0.1mg/kg ip)	Association au Cl-APB (0.3 mg/kg ip)
Exemple 1	1	+33% NS	-33% NS
	3	+58% **	-67% **
	10	+23% NS	-62% **
SR141716A	1	+57% * NS	-32% NS
	3	+121% **	-58% *
	10	+87% **	-82%**

Exemple 1 : 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)-méthylène] azétidine)

5 SR141716A : N-(piperidin-1-yl)-5(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamidehydrochloride

ANOVA + Dunnett : *p<0.05, **p<0.01

Ces résultats selon l'invention démontrent que les antagonistes du récepteur CB1 :

- potentialisent significativement les effets d'un agoniste dopaminergique D2 (réduction des symptômes parkinsoniens)
- et réduisent l'hyperactivité induite par une forte dose de type D1 (activité anti-dyskinétique)

Les composés de l'association peuvent être employés par voie orale, parentérale, transdermale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de façon étalée dans le temps.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 tels que définis précédemment avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

20 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant

d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.
- 10 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques
- 15 convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de
- 20 compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

- 25 Les compositions pharmaceutiques renfermant l'association telle définie précédemment contiennent généralement 0.1 à 500 mg de l'antagoniste CB1. La présente invention concerne également la méthode de traitement de la maladie de Parkinson qui consiste à administrer au patient une association ou une composition

pharmaceutique renfermant l'association telle que définie précédemment soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 0,1 à 500 mg par jour par voie
5 orale pour un adulte de l'antagoniste CB1.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

REVENDICATIONS

1. Association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 de formule I :



dans laquelle

R représente une chaîne



- 10 R₁ représente un radical méthyle ou éthyle,

R₂ représente soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, hydroxy, -COOR₅, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇,
 15 -N(alk)COOR₈, cyano, -CONHR₉, -CO-NR₁₆R₁₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR₁₂R₁₃ ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indolinyle, indolyle,

isochromannyle, isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, -COOR₅, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇,
5 -CO-NH-NR₆R₇, cyano, -CONHR₉, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR₅, -CONR₁₀R₁₁, -CO-NH-NR₆R₇,
10 alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -alk-NR₆R₇ ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant
15 être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR₅, -CO-NH-NR₆R₇, -CONR₁₀R₁₁, -alk-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R₅ est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
20

R₆ et R₇, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant
25 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

R₈ représente un radical alkyle,

R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₀ et R₁₁ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle,

R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,

R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

étant entendu que les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone,

leurs isomères optiques (énantiomères et diastéréoisomères) et leurs sels
5 pharmaceutiquement acceptable.

2. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :

- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,
- 20 1-benzhydryl-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
10 azétidine,
- (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- (R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- 15 (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,
- 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonylméthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 5 (S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 10 (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 15 (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 20 1-{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl) [4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl) phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-
10 [(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(RS)-(4-chlorophényl) {4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{{{{(R)-(4-chlorophényl) {4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(S)-(4-chlorophényl) {4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-
20 -3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1- {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1- {(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(RS)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(R)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1- {(R)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1- {(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1- {(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1- {(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1- {(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (RS)-1- {(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyle)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1- {(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyle)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (S)-1- {(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyle)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1- {(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyle)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (R)-1- {(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyle)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1- {(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyle)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1- [(4-carbamoyle)phényl](4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (R)-1- [(4-carbamoyle)phényl](4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1- [(4-carbamoyle)phényl](4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylméthyl)phényl] (méthylsulfonyl)méthylène]azéti-
5 dine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azé-
tidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-
ène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]
15 azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-
ène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényl]
méthylène} azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfanylphé-
nyl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,

- 1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 10 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyle]phényl}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 1-[bis(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

- 1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-*isobutyl*aminocarbonylthiën-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 3-({ 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène } -méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,
- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
10 isobutyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,
- 15 N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
20 (1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,
- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
10 (2,2-diphényl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,
- ester méthylique de l'acide 4-{[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl}-cyclohexanecarboxylique,
- 15 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,
- ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,
- 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-
20 méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,
- ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-carbamique,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-
25 méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,

N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

5 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,

4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

15 ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,

(RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule
5 I telle que définie dans la revendication 1 est

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine)

ses sels pharmaceutiquement acceptables

4. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
10 neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi parmi les composés suivants :

bromocriptine, cabergoline, Adrogolide, BAM-1110, duodopa, lévodopa, dopadose, CHF1512, PNU-95666, ropinirole, pramipexole, rotigotine, spheramine, TV1203, uridine, rasagiline, selegiline, SL340026, tolcapone, entacapone

15 5. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

6. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
20 neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

7. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et
25 l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

8. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramipexole et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).
- 5 9. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).
- 10 10. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).
11. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour son application à titre de médicament.
- 15 12. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour son application à titre de médicament dans le traitement de la maladie de Parkinson.
13. Composition pharmaceutique contenant un ou plusieurs produits activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et un ou plusieurs antagoniste CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1 avec un véhicule compatible et pharmaceutiquement acceptable.
- 20 14. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :
- 25 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine)
- leurs sels pharmaceutiquement acceptables

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisé en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi parmi les composés suivants :

5 bromocriptine, cabergoline, talipexole, Adrogolide, BAM-1110, duodopa, lévodopa, dopadose, CHF1512, PNU-95666, ropinirole, pramipexole , rotigotine, spheramine, TV1203, uridine, rasagiline, selegiline, SL340026, tolcapone, entacapone

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la
10 lévodopa et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

15 18. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le
20 produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramipexole et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le
25 produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

21. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).
- 5 22. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 14 à 23 0,1 à 500mg d'un antagoniste CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1.
23. Application d'un produit activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau pour la préparation d'un médicament devant être utilisé en combinaison avec
10 un dérivé d'azétidine antagoniste CB1 de formule I telle définie dans la revendication 1 dans le traitement de la maladie de Parkinson.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/02945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61P25/16

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, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SANUDO-PENA, M. CLARA ET AL: "A novel neurotransmitter system involved in the control of motor behavior by the basal ganglia"</p> <p>ANN. N. Y. ACAD. SCI. (1998), 860 (NEURONAL MECHANISMS FOR GENERATING LOCOMOTOR ACTIVITY), 475-479,</p> <p>XP008002762</p> <p>page 478, paragraph 2</p> <p>----</p> <p>-/--</p>	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



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

10 December 2002

Date of mailing of the international search report

19/12/2002

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/02945

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MESCHLER, JUSTIN P. ET AL: "D2, but not D1 dopamine receptor agonists potentiate cannabinoid-induced sedation in nonhuman primates"</p> <p>JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (2000), 292(3), 952-959, XP008002761</p> <p>page 955, column 2, paragraph 2 -page 958, column 2</p> <p>---</p>	1
X	<p>DI MARZO V ET AL: "Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease."</p> <p>FASEB JOURNAL, (2000 JUL) 14 (10) 1432-8., XP001075032</p> <p>abstract</p> <p>---</p>	1
X	<p>BROTCHIE, J. M. ET AL: "The cannabinoid receptor antagonist SR141716A reduces L - DOPA -induced dyskinesia in the MPTP-treated primate model of Parkinson's disease."</p> <p>BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (MARCH, 1998) VOL. 123, NO. PROC. SUPPL. PP. 66P.</p> <p>MEETING INFO.: MEETING OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY HELD JOINTLY WITH DUTCH PHARMACOLOGICAL SOCIETY, THE BELGIAN SOCIETY FOR FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY,</p> <p>XP008002758</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **1-3, 11-14, 22, 23**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See supplementary sheet (further information continued from PCT/ISA 210)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 02/02945

Continuation of Box I.2

Claims: 1-3, 11-14, 22, 23

The current Claims 1-3, 11-14, 22 and 23 relate to a combination defined in terms of the following parameter: “substances activating dopaminergic neurotransmission in the brain”, as well as to a very large number of compounds defined by formula I. However, support under the terms of PCT Article 6 and/or disclosure under the terms of PCT Article 5 can only be found for a very small portion of these claimed products and compounds. In the present case, the claims lack support to such an extent, and the disclosure of the invention in the description is so limited that a meaningful search covering the entire range claimed is impossible. Therefore, the search was directed to the parts relating to the compounds and products explicitly mentioned in the claims.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report or in the course of the procedure under PCT Chapter II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dernière version internationale No
PCT/FR 02/02945

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K45/06 A61P25/16

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, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>SANUDO-PENA, M. CLARA ET AL: "A novel neurotransmitter system involved in the control of motor behavior by the basal ganglia"</p> <p>ANN. N. Y. ACAD. SCI. (1998), 860(NEURONAL MECHANISMS FOR GENERATING LOCOMOTOR ACTIVITY), 475-479,</p> <p>XP008002762</p> <p>page 478, alinéa 2</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	1

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ 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

10 décembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/12/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
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

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den » Internationale No
PCT/FR 02/02945

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>MESCHLER, JUSTIN P. ET AL: "D2, but not D1 dopamine receptor agonists potentiate cannabinoid-induced sedation in nonhuman primates"</p> <p>JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (2000), 292(3), 952-959, XP008002761</p> <p>page 955, colonne 2, alinéa 2 -page 958, colonne 2</p>	1
X	<p style="text-align: center;">----</p> <p>DI MARZO V ET AL: "Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease."</p> <p>FASEB JOURNAL, (2000 JUL) 14 (10) 1432-8., XP001075032</p> <p>abrégé</p>	1
X	<p style="text-align: center;">----</p> <p>BROTCHIE, J. M. ET AL: "The cannabinoid receptor antagonist SR141716A reduces L - DOPA -induced dyskinesia in the MPTP-treated primate model of Parkinson's disease."</p> <p>BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (MARCH, 1998) VOL. 123, NO. PROC. SUPPL. PP. 66P.</p> <p>MEETING INFO.: MEETING OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY HELD JOINTL WITH DUTCH PHARMACOLOGICAL SOCIETY, THE BELGIAN SOCIETY FOR FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLO,</p> <p>XP008002758</p> <p>le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

demande internationale n°
PCT/FR 02/02945

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} 1-3, 11-14, 22, 23 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1-3, 11-14, 22, 23

Les revendications 1-3, 11-14, 22 et 23 présentes ont trait, d'une part à une association définie au moyen du paramètre suivant " produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau" et d'autre part à une très grande variété de composés définie par la formule I. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces produits et composés revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent 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 composés et produits explicitement mentionnés dans les revendications.

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.