

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-505539

(P2005-505539A)

(43) 公表日 平成17年2月24日(2005.2.24)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61K 31/397**  
**A61K 31/121**  
**A61K 31/135**  
**A61K 31/137**  
**A61K 31/198**

F 1

A 6 1 K 31/397  
A 6 1 K 31/121  
A 6 1 K 31/135  
A 6 1 K 31/137  
A 6 1 K 31/198

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4  
4 C 0 8 6  
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-522575 (P2003-522575)	(71) 出願人	598006222 アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノニム フランス国 92160 アントニー、アヴェニュー・レモン＝アロン 20
(86) (22) 出願日	平成14年8月28日 (2002.8.28)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月27日 (2004.2.27)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 國際出願番号	PCT/FR2002/002945	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開番号	W02003/018060	(72) 発明者	ジェズュ・ペナヴィデ フランス国 F-92500 リュエイー＝マ ルメゾン、アヴェヌドウゼン 47
(87) 國際公開日	平成15年3月6日 (2003.3.6)		
(31) 優先権主張番号	01/11201		
(32) 優先日	平成13年8月29日 (2001.8.29)		
(33) 優先権主張國	フランス (FR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】パーキンソン病の治療のためのCB1受容体アンタゴニストと、脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品を含む組成物

## (57) 【要約】

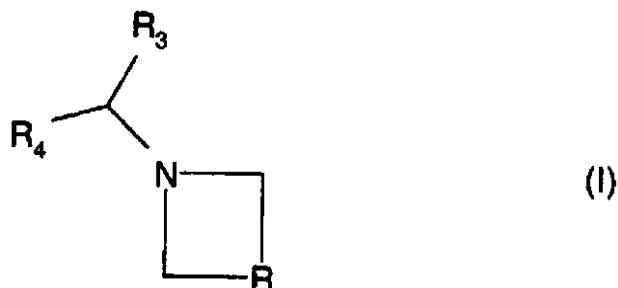
CB1受容体アンタゴニストと、脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品との組合せ、それらを含む医薬組成物、およびそれらのパーキンソン病の治療における使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

### 【請求項 1】

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する 1 種またはそれ以上の製品と、 1 種またはそれ以上の、式（ I ）：

【化 1】



10

「式中、

R は、

【化 2】



20

{ 式中、

R<sub>1</sub> は、メチルまたはエチル基であり、

$R_2$ は、フェニル、ナフチルもしくはインデニルから選択される芳香族基（これらの芳香族基は、非置換であるか、または、1もしくはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、-CO-alk、ヒドロキシリ、-COOR<sub>5</sub>、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(alk)COOR<sub>8</sub>、シアノ、-CONHR<sub>9</sub>、-CO-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、アルキルスルファニル、ヒドロキシアルキル、-O-alk-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>もしくはアルキルチオアルキルで置換されている）であるか、または、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソキノリル、ピリジル、キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、チアゾリルおよびチエニル環から選択される複素環式芳香族基（これらの複素環式芳香族基は、非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、COOR<sub>5</sub>、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、シアノ、-CONHR<sub>9</sub>、アルキルスルファニル、ヒドロキシアルキルもしくはアルキルチオアルキルで置換することができる）であり、

20

$R_3$  および  $R_4$  は、同一であるかまたは異なっていて、フェニル、ナフチルもしくはインデニルから選択される芳香族基（これらの芳香族基は非置換であるか、または、1もしくはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ホルミル、ヒドロキシリル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-CO-alk、シアノ、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、アルキルスルファニル、ヒドロキシアルキル、-alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>もしくはアルキルチオアルキルで置換されている）であるか、または、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、フリル、イソクロマニル、イ

40

50

ソキノリル、ピロリル、キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、チアゾリルおよびチエニル環から選択される複素環式芳香族基(これらの複素環式芳香族基は、非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、-COOR<sub>5</sub>、-CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、アルキルスルファニル、ヒドロキシアルキルもしくはアルキルチオアルキルで置換されることができる)であり、

R<sub>5</sub>は、場合により1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されているアルキル基またはフェニル基であり、

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子、またはアルキル、-COOalk、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、-alk-O-alk、またはヒドロキシアルキル基であるか、または、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、飽和もしくは不飽和の、そして単環もしくは二環式の、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される他のヘテロ原子を含む、そして場合により1もしくはそれ以上のアルキル、-COOalk、-COOalk、-CO-NHalk、-CS-NHalk、-CO-alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、オキソ、ヒドロキシアルキル、-alk-O-alkもしくは-CO-NH<sub>2</sub>基で置換されている、3~10員の複素環を形成し、R<sub>8</sub>は、アルキル基であり、

R<sub>9</sub>は、水素原子であるか、または、アルキル型もしくはジアルキルアミノ、フェニル、シクロアルキル(場合により、-COOalkで置換されている)で置換されているアルキル型の基であるか、または、飽和もしくは不飽和の、そして単環もしくは二環式の、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される1もしくはそれ以上のヘテロ原子を含む、そして場合により1もしくはそれ以上のアルキル基で置換されている、3~10員の複素環であり、

R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子またはアルキル基であるか、または、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、飽和の、単環もしくは二環式の、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される他のヘテロ原子を含む、そして場合によりアルキル基で置換されている、3~10員の複素環を形成し、

R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子またはアルキルもしくはシクロアルキル基であるか、または、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、飽和の、単環もしくは二環式の、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される他のヘテロ原子を含む、そして場合によりアルキル、-COalk、-COOalk、-CO-NHalk、-CS-NHalk、もしくは-CO-alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>基で置換されている、3~10員の複素環を形成し、または、飽和の、単環もしくは二環式の、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を含む、3~10員の複素環を形成し、

R<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子またはアルキルもしくはCOOalk基であり、

R<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、飽和の、単環または二環式の、場合により酸素、硫黄または窒素から選択される他のヘテロ原子を含む、3~10員の複素環を形成し、

R'は、水素原子または-CO-alk基であり、

alkは、アルキルまたはアルキレン基を表し、

アルキル、アルキレン基および部分、並びにアルコキシ基および部分は、直鎖状であるか、または分子鎖状であり、そして1~6個の炭素原子を含むものとして理解される}の鎖である]

のCB1アンタゴニストアゼチジン誘導体、その光学異性体(エナンチオマーおよびジアステレオマー)、およびその薬学的に許容される塩との組合せ。

### 【請求項2】

請求項1に記載の式(I)の化合物が、下記の化合物：

10

20

30

40

50

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( メチルスルホニル ) ( フェニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - メチルフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - フルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - ヨードフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( メチルスルホニル ) ( 3 - トリフルオロメトキシフェニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( メチルスルホニル ) ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - { [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - ( メチルスルホニル ) メチレン } アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 , 5 - ジブロモフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - メトキシカルボニルフェニル ) - ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - シアノフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - カルバモイルフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( メチルスルホニル ) ( ナフタ - 1 - イル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - [ ビス ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - [ ビス ( 4 - メチルフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
( R S ) - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] - 1 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) ( フェニル ) メチル ] アゼチジン、  
( R ) - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] - 1 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) ( フェニル ) メチル ] アゼチジン、  
( S ) - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] - 1 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) ( フェニル ) メチル ] アゼチジン、  
1 - [ ビス ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
1 - [ ビス ( 4 - トリフルオロメチルフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

ニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - {[3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)  
 フェニル] (メチルスルホニル) メチレン} アゼチジン、  
 (R S) - 1 - [(4 - クロロフェニル) (2, 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,  
 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 (R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) (2, 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,  
 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 (S) - 1 - [(4 - クロロフェニル) (2, 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,  
 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 (R S) - 1 - {(4 - クロロフェニル) [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] メチル} 10  
 - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 (R) - 1 - {(4 - クロロフェニル) [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] メチル} -  
 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 (S) - 1 - {(4 - クロロフェニル) [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] メチル} -  
 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 (R S) - 1 - {(4 - クロロフェニル) [4 - (ピロリジルメチル) フェニル] メチル} -  
 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 (R) - 1 - {(4 - クロロフェニル) [4 - (ピロリジルメチル) フェニル] メチル} -  
 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 (S) - 1 - {(4 - クロロフェニル) [4 - (ピロリジルメチル) フェニル] メチル} - 20  
 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、  
 1 - {(R S) - (4 - クロロフェニル) [4 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル  
 メチル) フェニル] メチル} - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)  
 メチレン]アゼチジン、  
 1 - {(R) - (4 - クロロフェニル) [4 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イルメ  
 チル) フェニル] メチル} - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)  
 メチレン]アゼチジン、  
 1 - {(S) - (4 - クロロフェニル) [4 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イルメ  
 チル) フェニル] メチル} - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)  
 メチレン]アゼチジン、  
 1 - {(R S) - (4 - クロロフェニル) [4 - (チオモルホリン - 4 - イルメチル) フ  
 ェニル] メチル} - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン] 30  
 アゼチジン、  
 1 - {(R) - (4 - クロロフェニル) [4 - (チオモルホリン - 4 - イルメチル) フ  
 ェニル] メチル} - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]  
 アゼチジン、  
 1 - {(S) - (4 - クロロフェニル) [4 - (チオモルホリン - 4 - イルメチル) フ  
 ェニル] メチル} - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]  
 アゼチジン、  
 1 - {(R S) - (4 - クロロフェニル) [4 - (N - エチル - N - シクロヘキシリアミ  
 ノメチル) フェニル] メチル} - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニ  
 ル) メチレン]アゼチジン、  
 1 - {(R) - (4 - クロロフェニル) [4 - (N - エチル - N - シクロヘキシリアミノ  
 メチル) フェニル] メチル} - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)  
 メチレン]アゼチジン、  
 1 - {(S) - (4 - クロロフェニル) [4 - (N - エチル - N - シクロヘキシリアミノ  
 メチル) フェニル] メチル} - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)  
 メチレン]アゼチジン、  
 1 - {{(R S) - (4 - クロロフェニル) {4 - [(4 - エトキシカルボニルピペラジ  
 ニル) メチル] フェニル} メチル} } - 3 - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) (メチルス 50



メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - { (R S) - (4-クロロフェニル)[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - { (R) - (4-クロロフェニル)[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - { (S) - (4-クロロフェニル)[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
10

1 - { (R S) - (4-クロロフェニル)[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - { (R) - (4-クロロフェニル)[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - { (S) - (4-クロロフェニル)[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
20

1 - { (R S) - (4-クロロフェニル)[4-(ジエチルアミノメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - { (R) - (4-クロロフェニル)[4-(ジエチルアミノメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
30

1 - { (S) - (4-クロロフェニル)[4-(ジエチルアミノメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
30

1 - { (R S) - (4-クロロフェニル)[4-(ピペラジン-2-オン-4-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - { (S) - (4-クロロフェニル)[4-(ピペラジン-2-オン-4-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - { (R S) - (4-クロロフェニル)[4-(イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - { (R) - (4-クロロフェニル)[4-(イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
40

1 - { (S) - (4-クロロフェニル)[4-(イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R S) - 1 - { (4-クロロフェニル)[4-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - { (4-クロロフェニル)[4-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチ  
50

ジン、

(S) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N,N -ジメチルカルバモイル) フェニル]メチル} - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(RS) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N -エチルカルバモイル) フェニル]メチル} } - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N -エチルカルバモイル) フェニル]メチル} - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N -エチルカルバモイル) フェニル]メチル} - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(RS) - 1 - [(4 -カルバモイルフェニル) (4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - [(4 -カルバモイルフェニル) (4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - [(4 -カルバモイルフェニル) (4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジクロロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [(3 - メチルスルファニルフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [(3 - メチルスルファニルメチル) フェニル] (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - シアノフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 -カルバモイルフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - メトキシフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - ヒドロキシフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(メチルスルホニル) (3 - ピロリジニルフェニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - ヒドロキシメチルフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - { (メチルスルホニル) [3 - (N - ピペリジルカルバモイル) フェニル]メチレン} アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(メチルスルホニル) (3 - トリフルオロメチルスルファニルフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(2 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(3 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(RS) - 1 - [(4 - クロロフェニル) (チアゾール - 2 - イル) メチル] - 3 - [(メチルスルホニル) (フェニル) メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - [(4 - クロロフェニル) (チアゾール - 2 - イル) メチル] - 3 - [(メチ

ルスルホニル) (フェニル)メチレン]アゼチジン、  
 (S)-1-[ (4-クロロフェニル) (チアゾール-2-イル)メチル]-3-[ (メチ  
 ルスルホニル) (フェニル)メチレン]アゼチジン、  
 (RS)-1-[ (4-クロロフェニル) (チエン-2-イル)メチル]-3-[ (3,5-  
 ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
 (R)-1-[ (4-クロロフェニル) (チエン-2-イル)メチル]-3-[ (3,5-ジ  
 フルオロフェニル) (メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
 (S)-1-[ (4-クロロフェニル) (チエン-2-イル)メチル]-3-[ (3,5-ジ  
 フルオロフェニル) (メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
 1-ベンズヒドリル-3-[ (エチルスルホニル) (フェニル)メチレン]アゼチジン、 10  
 1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-{ {3-[N-(4-メチルピペラジニ  
 ル)カルバモイル]フェニル} (メチルスルホニル)メチレン}アゼチジン、  
 1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-{ [3-(2,2-ジメチルカルボヒドラ  
 ジド)フェニル] (メチルスルホニル)メチレン}アゼチジン、  
 1-[ビス(チエン-2-イル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル) (メチ  
 ルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
 1-[ビス(p-トリル)メチル]-3-[ (メチルスルホニル) (フェニル)メチレン]ア  
 ゼチジン、  
 1-[ (4-クロロフェニル) (4-ヒドロキシメチルフェニル)メチル]-3-[ (3,5-  
 ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、 20  
 1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (3-メチルアミノフェニル) (メチ  
 ルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
 (RS)-1-[ (4-クロロフェニル) (チアゾール-2-イル)メチル]-3-[ (3,5-  
 ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
 (R)-1-[ (4-クロロフェニル) (チアゾール-2-イル)メチル]-3-[ (3,5-  
 ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
 (S)-1-[ (4-クロロフェニル) (チアゾール-2-イル)メチル]-3-[ (3,5-  
 ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
 1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (メチルスルホニル) (2-メトキシ  
 カルボニルチエン-5-イル)メチレン]アゼチジン、 30  
 (RS)-1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-3-[ (メチ  
 ルスルホニル) (2-メトキシカルボニルチエン-5-イル)メチル]アゼチジン、  
 1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (2-イソブチルアミノカルボニルチ  
 エン-5-イル) (メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、  
 1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (RS)-(メチルスルホニル) (ピ  
 リジン-4-イル)メチル]アゼチジン-3-オール、  
 1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (RS)-(メチルスルホニル) (ピ  
 リジン-3-イル)メチル]アゼチジン-3-オール、 40  
 3-{ {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン} (メタ  
 ンスルホニル)メチル}-N-(3-(モルホリン-4-イル)プロピル)ベンズアミド、  
 3-{ {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン} (メタ  
 ンスルホニル)メチル}-N-(3-ジメチルアミノプロピル)ベンズアミド、  
 3-{ {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン} (メタ  
 ンスルホニル)メチル}-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ベンズアミド、  
 3-{ {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン} (メタ  
 ンスルホニル)メチル}-N-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエチル)ベンズアミド、  
 3-{ {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン} (メタ  
 ンスルホニル)メチル}-N-(ピペラジン-1-イル)ベンズアミド、 50

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - イソブチルベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( 3 - ( イミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) ベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) ベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) 安息香酸 N' - メチルヒドラジド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) エチル ) ベンズアミド、 10

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( 1 - エチルピロリジン - 2 - イルメチル ) ベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) ベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( シクロヘキシルメチル ) ベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - メチルブチル ) ベンズアミド、 20

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - フェニルプロピル ) ベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル ) ベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( 2 , 2 - ジフェニルエチル ) ベンズアミド、

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - エチルブチル ) ベンズアミド、

4 - { [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) ベンゾイルアミノ ] メチル } シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル、 30

2 - アミノ - 1 - { 4 - [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - イル } エタノン、

( 2 - { 4 - [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソエチル ) カルバミン酸 tert - ブチルエステル、

1 - { 4 - [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - イル } - 2 - ( メチルアミノ ) エタノン、 40

( 2 - { 4 - [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソエチル ) - N - メチルカルバミン酸 tert - ブチルエステル、

4 - [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - カルボチオ酸 N - メチルアミド、

4 - [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 N - メチルアミド、

、

4 - [ 3 - ( { 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 メチルエステル、  
 1 - [ 3 - ( { 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] - 4 - イソブチルピペラジン、  
 1 - [ 3 - ( { 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] - 4 - エチルピペラジン、  
 4 - アセチル - 1 - [ 3 - ( { 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン、  
 1 - { 4 - [ 3 - ( { 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - イル } - 2 - ジメチルアミノエタノン、  
 1 - [ 3 - ( { 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン、  
 4 - [ 3 - ( { 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル  
 、  
 1 - [ ビス ( 4 - メトキシカルボニルフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、  
 3 - アセトキシ - 1 - [ ビス ( 4 - メトキシカルボニルフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( R S ) - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチル ] アゼチジン、  
 ( R S ) - 4 - [ 4 - ( ( 4 - クロロフェニル ) { 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メタンスルホニル ) メチレン ] アゼチジン - 1 - イル } メチル ) ベンジル ] モルホリン、  
 4 - ( 4 - { 3 - [ ( 1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ] フェノキシ } ブチル ) モルホリン、  
 4 - ( 4 - { 3 - [ ( 1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) モルホリン、

これらの光学異性体、およびこれらの薬学的に許容される塩から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組合せ。

#### 【請求項 3】

請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物が、 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、その薬学的に許容される塩であることを特徴とする、請求項 1 に記載の組合せ。

#### 【請求項 4】

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品が、下記の化合物：  
 プロモクリプチン、カベルゴリン、アドロゴリド、B A M - 1 1 1 0 、デュオドーパ、レボドーパ、ドーパドース、C H F 1 5 1 2 、P N U - 9 5 6 6 6 、ロピニロール、プラミペキソール、ロチゴチン、スフェラミン、T V 1 2 0 3 、ウリジン、ラサギリン、セレギリン、S L 3 4 0 0 2 6 、トルカポンおよびエンタカポン、  
 から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組合せ。

#### 【請求項 5】

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がレボドーパであり、そして、C B 1 アンタゴニストが、 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジンであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組合せ。

#### 【請求項 6】

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がロピニロールであり、そして、C B 1 アンタゴニストが、 1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジンであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組合せ。

#### 【請求項 7】

10

20

20

30

40

50

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がプロモクリプチンであり、そして、C B 1アンタゴニストが、1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、請求項1に記載の組合せ。

**【請求項8】**

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がラミペキソールであり、そして、C B 1アンタゴニストが1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、請求項1に記載の組合せ。

**【請求項9】**

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がラサギリンであり、そして、C B 1アンタゴニストが1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、請求項1に記載の組合せ。

**【請求項10】**

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がエンタカポンであり、そして、C B 1アンタゴニストが1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、請求項1に記載の組合せ。

**【請求項11】**

医薬として使用するための、請求項1～10のいずれか1項に記載の組合せ。

**【請求項12】**

パーキンソン病の治療における医薬として使用するための、請求項1～10のいずれか1項に記載の組合せ。

**【請求項13】**

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する1種またはそれ以上の製品と、1種またはそれ以上の請求項1に記載の式(I)のC B 1アンタゴニストとを、薬学的に許容されるビヒクルと共に含む医薬組成物。

**【請求項14】**

請求項1に記載の式(I)の化合物が、下記の化合物：

1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

その薬学的に許容される塩、

から選択されることを特徴とする、請求項13に記載の医薬組成物。

**【請求項15】**

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品が、下記の化合物：

プロモクリプチン、カベルゴリン、タリペキソール、アドロゴリド、B A M - 1 1 1 0、デュオドーパ、レボドーパ、ドーパドース、C H F 1 5 1 2、P N U - 9 5 6 6 6、ロピニロール、ラミペキソール、ロチゴチン、スフェラミン、T V 1 2 0 3、ウリジン、ラサギリン、セレギリン、S L 3 4 0 0 2 6、トルカポンおよびエンタカポン、

から選択されることを特徴とする請求項13に記載の医薬組成物。

**【請求項16】**

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がレボドーパであり、そして、C B 1アンタゴニストが、1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、請求項13に記載の医薬組成物。

**【請求項17】**

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がロピニロールであり、そして、C B 1アンタゴニストが、1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、請求

10

20

30

40

50

項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がプロモクリプチンであり、そして、C B 1アンタゴニストが、1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がプラミペキソールであり、そして、C B 1アンタゴニストが、1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、  
10 請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がラサギリンであり、そして、C B 1アンタゴニストが、1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品がエンタカポンであり、そして、C B 1アンタゴニストが、1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジンであることを特徴とする、請求  
20 項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の式(I)のC B 1アンタゴニストを0.1 ~ 500 mg 含む、請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

パーキンソン病の治療において、請求項 1 に記載の式(I)のC B 1アンタゴニストアゼチジン誘導体と組合せて使用される医薬の製造のための、脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する製品の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は 1 種またはそれ以上の C B 1 受容体アンタゴニストと、脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する 1 種またはそれ以上の製品との組合せ、それらを含む医薬組成物、およびそれらのパーキンソン病の治療における使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

C B 1受容体アンタゴニストは、統合失調症の治療のために(D. Kendall, Curr. Opin. Cent. Peripher. Nerv. Syst. Invest. Drugs, 2(1), 112-122, 2000)、その食物取り込みへの効果のために(G. Colomboら, Life Sciences, 63 (8), 113-117 (1998); J. Siamandら, Behavioural Pharmacol., 9, 179-181 (1998))、およびパーキンソン病、癲癇、偏頭痛およびストレスの治療のために(G. Gerdeman, DM. Lovinger, J. Neurophysiol., 85(1), 468-471, 2001; WO 0046209)、開発されてきた。  
40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

パーキンソン病は、慢性および進行性の神経疾患に起因する。これは、ドーパミンの不足と、アセチルコリンの相対的な過剰によるものであり、運動活動の制御に関するドーパミン作用性ニューロンの破壊と関係している(H. Lullmannら, Atlas de poche de pharmacologie [Pocket atlas of pharmacology], 第2版, Medecine-Sciences, Flammarion, ISBN2-257-12119-8)。パーキンソン病の治療は主に薬理学的なものであり、脳に存在する  
50

ドーパミン量を増加させることを目的とする様々な医薬が関与する。

【0004】

ドーパミンは血液脳関門を通過しないため、ドーパデカルボキシラーゼによりドーパミンに変換されるドーパミン前駆体のレボドーパが、1960年代に開発された。レボドーパは、今日においても依然として、パーキンソン病のための選択される第一の治療であり、最初は良好な結果が得られる。しかしながら、数年後に、応答の変動（オン - オフ現象）、疾患の進行としてその有効性の減少（wearing-off現象）、および特に、運動障害（不随意の異常運動）が大多数の患者において観察される。また、精神病の状態も観察され得る。

【0005】

他の医薬、例えばドーパミン作用性アゴニストもまた、単独で、またはレボドーパと組合せて推奨されており、主に、少なくとも後者の望ましくない効果を減少させる目的を有する。数年の間、脳のドーパミンを分解する酵素のモノアミンオキシダーゼMAO-Bの選択的阻害剤、およびレボドーパが血液脳関門を通過するのを防ぐ酵素のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)の阻害剤が開発され、レボドーパと組合せて処方してきた。これらの療法でもまた、深刻な副作用が観察されている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

上述の不利益を克服するために、1種またはそれ以上のCB1受容体アンタゴニストと、脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する、1種またはそれ以上の製品との組合せが、パーキンソン病の治療に相乗的な効果を示すことが明らかになってきた。これは、この組合せが、ドーパミン作用性の単一療法（レボドーパ、ドーパミン作用性アゴニストおよび酵素阻害剤）の症候的な効果を強化することができ、そして、副作用、特に運動障害を減少させることができるからである。

【0007】

レボドーパ、ドーパミン前駆体に加えて、ドーパミン作用性アゴニストには以下の製品：プロモクリプチン（Novartis）、カベルゴリン（Pharmacia Corp.）、アドロゴリド（（Abbott Laboratories））、BAM-1110（Maruko Seiyaku Co Ltd）、デュオドーパ<sup>(R)</sup>（Neopharma）、L-ドーパ、ドーパドース（Neopharma）、CHF1512（Chiesi）、PNU-95666（Pharmacia & Upjohn）、ロピニロール（GlaxoSmithKline Beecham）、プラミペキソール（Boehringer, Ingelheim）、ロチゴチン（Discovery Therapeutics, Lohmann Therapy System）、スフェラミン（Titan Pharmaceuticals）、TV1203（Teva Pharmaceutical）またはウリジン（Polifarma）、が挙げられる。

【0008】

MAOB阻害剤には：ラサギリン（Teva Pharmaceutical Ind.）、セレギリン（RPScherer Corp./Elan）またはSL340026（Sanofi-Synthelabo）が挙げられる。

【0009】

COMT阻害剤には：トルカポン（Roche）およびエンタカポン（Orion Pharma）が挙げられる。

【0010】

従って、本発明は、脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する1種またはそれ以上の製品と、1種またはそれ以上の、式(I)のCB1アンタゴニストアゼチジン誘導体との組合せに関する。

【0011】

CB1アンタゴニストには、特に、WO00/15609で開示された、式：

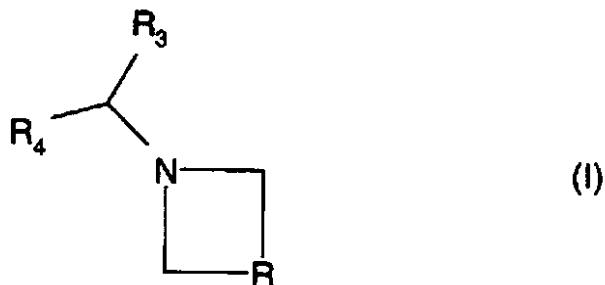
【化1】

10

20

30

40



[式中、

R は、

【化 2】

10



【 0 0 1 2 】

20

{式中、

R<sub>1</sub>は、メチルまたはエチル基であり、

R<sub>2</sub>は、フェニル、ナフチルもしくはインデニルから選択される芳香族基（これらの芳香族基は、非置換であるか、または、1もしくはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、-CO-alk、ヒドロキシリ、-COOR<sub>5</sub>、ホルミル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-N(alk)COOR<sub>8</sub>、シアノ、-CONHR<sub>9</sub>、-CO-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、アルキルスルファニル、ヒドロキシアルキル、-O-alk-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>もしくはアルキルチオアルキルで置換されている）であるか、または、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソキノリル、ピリジル、キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、チアゾリルおよびチエニル環から選択される複素環式芳香族基（これらの複素環式芳香族基は、非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、COOR<sub>5</sub>、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、シアノ、-CONHR<sub>9</sub>、アルキルスルファニル、ヒドロキシアルキルもしくはアルキルチオアルキルで置換されていてよい）であり、

[ 0 0 1 3 ]

40

$R_3$  および  $R_4$  は、同一であるかまたは異なっていて、フェニル、ナフチルもしくはインデニルから選択される芳香族基（これらの芳香族基は非置換であるか、または、1もしくはそれ以上のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ホルミル、ヒドロキシリル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-CO-alk、シアノ、-COOR<sub>5</sub>、-CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、アルキルスルファニル、ヒドロキシアルキル、-alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>もしくはアルキルチオアルキルで置換されている）であるか、または、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、フリル、イソクロマニル、イソキノリル、ピロリル、キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、チアゾリルおよびチエニル環から選択される複素環式芳香族基（これらの複素環式芳香族基は、非置換であるか、またはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシリル、トリフルオロメ

チル、トリフルオロメトキシ、シアノ、-COOR<sub>5</sub>、-CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、-CO-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、アルキルスルファニル、ヒドロキシアルキルもしくはアルキルチオアルキルで置換されていてよい)であり、

## 【0014】

R<sub>5</sub>は、場合により1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されているアルキル基またはフェニル基であり、

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子、またはアルキル、-CO-Oalk、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、-alk-O-alk、またはヒドロキシアルキル基であるか、または、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、飽和もしくは不飽和の、そして単環もしくは二環式の、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される他のヘテロ原子を含む、そして場合により1もしくはそれ以上のアルキル、-COalk、-COOalk、-CO-NHalk、-CS-NHalk、-CO-alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、オキソ、ヒドロキシアルキル、-alk-O-alkもしくは-CO-NH<sub>2</sub>基で置換されている、3~10員の複素環を形成し、

R<sub>8</sub>は、アルキル基であり、

R<sub>9</sub>は、水素原子であるか、または、アルキル型もしくはジアルキルアミノ、フェニル、シクロアルキル(場合により、-COOalkで置換されている)で置換されているアルキル型の基であるか、または、飽和もしくは不飽和の、そして単環もしくは二環式の、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される1もしくはそれ以上のヘテロ原子を含む、そして場合により1もしくはそれ以上のアルキル基で置換されている、3~10員の複素環であり、

## 【0015】

R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子またはアルキル基であるか、または、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、飽和の、単環もしくは二環式の、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される他のヘテロ原子を含む、そして場合によりアルキル基で置換されている、3~10員の複素環を形成し、

R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子またはアルキルもしくはシクロアルキル基であるか、または、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、飽和の、単環もしくは二環式の、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される他のヘテロ原子を含む、そして場合によりアルキル、-COalk、-COOalk、-CO-NHalk、-CS-NHalk、もしくは-CO-alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>基で置換されている、3~10員の複素環を形成し、または、飽和の、単環もしくは二環式の、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を含む、3~10員の複素環を形成し、

R<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子またはアルキルもしくはCOOalk基であり、

R<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、飽和の、単環または二環式の、場合により酸素、硫黄または窒素から選択される他のヘテロ原子を含む、3~10員の複素環を形成し、

R'は、水素原子または-CO-alk基であり、

alkは、アルキルまたはアルキレン基を表し、

アルキル、アルキレン基および部分、並びにアルコキシ基および部分は、直鎖状であるか、または分子鎖状であり、そして1~6個の炭素原子を含むものとして理解される}の鎖である]

のアゼチジン誘導体、その光学異性体(エナンチオマーおよびジアステレオマー)、およびその薬学的に許容される塩が用いられ得る。

## 【0016】

本発明の主題である好ましいアゼチジン誘導体には、以下の誘導体:

1-ベンズヒドリル-3-[メチルスルホニル](フェニル)メチレン]アゼチジン、

10

20

30

40

50

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - メチルフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - クロロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 2 , 3 - ジクロロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - フルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - ブロモフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - ヨードフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( メチルスルホニル ) ( 3 - トリフルオロメトキシフェニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( メチルスルホニル ) ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) メチレン ] アゼチジン、

### 【 0 0 1 7 】

1 - ベンズヒドリル - 3 - { [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - ( メチルスルホニル ) メチレン } アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 , 5 - ジブロモフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - メトキシカルボニルフェニル ) - ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - シアノフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( 3 - カルバモイルフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [ ( メチルスルホニル ) ( ナフタ - 1 - イル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - [ ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - [ ビス ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

1 - [ ビス ( 4 - メチルフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

( R S ) - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] - 1 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) ( フェニル ) メチル ] アゼチジン、

( S ) - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] - 1 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) ( フェニル ) メチル ] アゼチジン、

1 - [ ビス ( 4 - トリフルオロメトキシフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン ] アゼチジン、

10

20

30

40

50

1 - [ビス(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル] - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4-クロロフェニル)メチル] - 3 - {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル](メチルスルホニル)メチレン}アゼチジン、

(R S) - 1 - [(4-クロロフェニル)(2,4-ジクロロフェニル)メチル] - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - [(4-クロロフェニル)(2,4-ジクロロフェニル)メチル] - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - [(4-クロロフェニル)(2,4-ジクロロフェニル)メチル] - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R S) - 1 - {(4-クロロフェニル)[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - {(4-クロロフェニル)[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

【0019】

(S) - 1 - {(4-クロロフェニル)[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R S) - 1 - {(4-クロロフェニル)[4-(ピロリジルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - {(4-クロロフェニル)[4-(ピロリジルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - {(4-クロロフェニル)[4-(ピロリジルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - {(R S) - (4-クロロフェニル)[4-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - {(R) - (4-クロロフェニル)[4-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - {(S) - (4-クロロフェニル)[4-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - {(R S) - (4-クロロフェニル)[4-(チオモルホリン-4-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - {(R) - (4-クロロフェニル)[4-(チオモルホリン-4-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - {(S) - (4-クロロフェニル)[4-(チオモルホリン-4-イルメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

【0020】

1 - {(R S) - (4-クロロフェニル)[4-(N-エチル-N-シクロヘキシリアミノメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - {(R) - (4-クロロフェニル)[4-(N-エチル-N-シクロヘキシリアミノメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - {(S) - (4-クロロフェニル)[4-(N-エチル-N-シクロヘキシリアミノメチル)フェニル]メチル} - 3 - [(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

10

20

30

40

50

) メチレン]アゼチジン、

1 - { { ( R S ) - ( 4 - クロロフェニル ) { 4 - [ ( 4 - エトキシカルボニルピペラジニル ) メチル ] フェニル } メチル } } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { { ( R ) - ( 4 - クロロフェニル ) { 4 - [ ( 4 - エトキシカルボニルピペラジニル ) メチル ] フェニル } メチル } } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { { ( S ) - ( 4 - クロロフェニル ) { 4 - [ ( 4 - エトキシカルボニルピペラジニル ) メチル ] フェニル } メチル } } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { ( R S ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - ( N - シクロプロピル - N - プロピルアミノメチル ) フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { ( R ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - ( N - シクロプロピル - N - プロピルアミノメチル ) フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { ( S ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - ( N - シクロプロピル - N - プロピルアミノメチル ) フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { ( R S ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - ( ジイソプロピルアミノメチル ) フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

### 【 0 0 2 1 】

1 - { ( R ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - ( ジイソプロピルアミノメチル ) - フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { ( S ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - ( ジイソプロピルアミノメチル ) - フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { { ( R S ) - ( 4 - クロロフェニル ) { 4 - [ ビス ( 2 - メトキシエチル ) - アミノメチル ] フェニル } メチル } } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { { ( R ) - ( 4 - クロロフェニル ) { 4 - [ ビス ( 2 - メトキシエチル ) - アミノメチル ] フェニル } メチル } } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { { ( S ) - ( 4 - クロロフェニル ) { 4 - [ ビス ( 2 - メトキシエチル ) - アミノメチル ] フェニル } メチル } } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { ( R S ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - [ ジ ( n - プロピル ) アミノメチル ] フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { ( R ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - ( ジ ( n - プロピル ) アミノメチル ) フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { ( S ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - ( ジ ( n - プロピル ) アミノメチル ) フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

1 - { ( R S ) - ( 4 - クロロフェニル ) [ 4 - ( ピペラジン - 1 - イルメチル ) フェニル ] メチル } - 3 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチルスルホニル ) メチレン]アゼチジン、

10

20

30

40

50



チジン、

(R S) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N,N -ジメチルカルバモイル) フェニル]メチル} - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N,N -ジメチルカルバモイル) フェニル]メチル} - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N,N -ジメチルカルバモイル) フェニル]メチル} - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(R S) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N -エチルカルバモイル) フェニル]メチル} - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

【0024】

(R) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N -エチルカルバモイル) フェニル]メチル} - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - { (4 - クロロフェニル) [4 - (N -エチルカルバモイル) フェニル]メチル} - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(R S) - 1 - [(4 -カルバモイルフェニル) (4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - [(4 -カルバモイルフェニル) (4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - [(4 -カルバモイルフェニル) (4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジクロロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [(3 - メチルスルファニルフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [(3 - メチルスルファニルメチル) フェニル] (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - シアノフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - カルバモイルフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

【0025】

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - メトキシフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - ヒドロキシフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(メチルスルホニル) (3 - ピロリジニルフェニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(3 - ヒドロキシメチルフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - { (メチルスルホニル) [3 - (N - ピペリジルカルバモイル) フェニル]メチレン} アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル) メチル] - 3 - [(メチルスルホニル) (3 - トリフルオロメチルスルファニルフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - [(3,5 -ジフルオロフェニル) (メチルスルホニル) メチレン]アゼチジン、

10

20

30

40

50

チルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(2 - フルオロフェニル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(3 - フルオロフェニル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R S) - 1 - [(4 - クロロフェニル)(チアゾール - 2 - イル)メチル] - 3 - [(メチルスルホニル)(フェニル)メチレン]アゼチジン、

【0026】

(R) - 1 - [(4 - クロロフェニル)(チアゾール - 2 - イル)メチル] - 3 - [(メチルスルホニル)(フェニル)メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - [(4 - クロロフェニル)(チアゾール - 2 - イル)メチル] - 3 - [(メチルスルホニル)(フェニル)メチレン]アゼチジン、

(R S) - 1 - [(4 - クロロフェニル)(チエン - 2 - イル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - [(4 - クロロフェニル)(チエン - 2 - イル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - [(4 - クロロフェニル)(チエン - 2 - イル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - ベンズヒドリル - 3 - [(エチルスルホニル)(フェニル)メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - { { 3 - [N - (4 - メチルピペラジニル)カルバモイル]フェニル} (メチルスルホニル)メチレン} アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - {[3 - (2,2 - ジメチルカルボヒドログリド)フェニル] (メチルスルホニル)メチレン} アゼチジン、

1 - [ビス(チエン - 2 - イル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(p - トリル)メチル] - 3 - [(メチルスルホニル)(フェニル)メチレン]アゼチジン、

【0027】

1 - [(4 - クロロフェニル)(4 - ヒドロキシメチルフェニル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(3 - メチルアミノフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R S) - 1 - [(4 - クロロフェニル)(チアゾール - 2 - イル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(R) - 1 - [(4 - クロロフェニル)(チアゾール - 2 - イル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

(S) - 1 - [(4 - クロロフェニル)(チアゾール - 2 - イル)メチル] - 3 - [(3,5 - ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(メチルスルホニル)(2 - メトキシカルボニルチエン - 5 - イル)メチレン]アゼチジン、

(R S) - 1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - ヒドロキシ - 3 - [(メチルスルホニル)(2 - メトキシカルボニルチエン - 5 - イル)メチル]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(2 - イソブチルアミノカルボニルチエン - 5 - イル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(R S) - (3 - メトキシカルボニルフェニル)(メチルスルホニル)メチル]アゼチジン - 3 - オール、

1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(R S) - (メチルスルホニル)(ピリジン - 4 - イル)メチル]アゼチジン - 3 - オール、

【0028】

1 - [ビス(4 - クロロフェニル)メチル] - 3 - [(R S) - (メチルスルホニル)(ピリジン - 4 - イル)メチル]アゼチジン - 3 - オール、

リジン - 3 - イル) メチル]アゼチジン - 3 - オール、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 3 - ( モルホリン - 4 - イル ) プロピル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - ジメチルアミノ - 1 - メチルエチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( ピペラジン - 1 - イル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - イソブチルベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 3 - ( イミダゾール - 1 - イル ) プロピル ) ベンズアミド  
 、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - ジメチルアミノエチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) 安息香酸 N' - メチルヒドラジド、  
 【0029】

3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - ( モルホリン - 4 - イル ) エチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 1 - エチルピロリジン - 2 - イルメチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( シクロヘキシルメチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( シクロプロピルメチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - メチルブチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - フェニルプロピル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 2 , 2 - ジフェニルエチル ) ベンズアミド、  
 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン } ( メタン  
 スルホニル ) メチル ) - N - ( 2 - エチルブチル ) ベンズアミド、  
 【0030】

4 - { [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリデン }  
 ( メタンスルホニル ) メチル ) ベンゾイルアミノ ] メチル } シクロヘキサンカルボン酸  
 メチルエステル、  
 2 - アミノ - 1 - { 4 - [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン  
 - 3 - イリデン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - イル } エタ  
 ノン、  
 ( 2 - { 4 - [ 3 - ( { 1 - [ビス ( 4 - クロロフェニル ) メチル]アゼチジン - 3 - イリ  
 デン } ( メタンスルホニル ) メチル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - イル } - 2 - オキソエ  
 50

チル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル、  
 1-[4-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]ピペラジン-1-イル]-2-(メチルアミノ)エタノン、

(2-[4-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル、

4-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボチオイック酸 N-メチルアミド、

4-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 N-メチルアミド、

4-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 メチルエステル、

1-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]-4-イソブチルピペラジン、

1-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]-4-エチルピペラジン、

### 【0031】

4-アセチル-1-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]ピペラジン、

1-[4-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]ピペラジン-1-イル]-2-ジメチルアミノエタノン、

1-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]ピペラジン、

4-[3-( {1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、

1-[ビス(4-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、

3-アセトキシ-1-[ビス(4-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-3-[ (RS)-(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチル]アゼチジン、

(RS)-4-[4-( (4-クロロフェニル){3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メタンスルホニル)メチレン]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンジル]モルホリン、

4-(4-{3-[ (1-ベンズヒドリル)アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル}フェノキシ)ブチル)モルホリン、

4-(4-{3-[ (1-ベンズヒドリル)アゼチジン-3-イリデン}(メタンスルホニル)メチル}フェノキシ)プロピル)モルホリン、

これらの光学異性体、およびこれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

### 【0032】

更に、特に好ましいアゼチジン誘導体は、：

1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[ (3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン、その薬学的に許容される塩である。

### 【0033】

アゼチジン誘導体の薬学的に許容される塩としては、以下の塩：

ベンゼンスルホネート、臭化水素酸塩、塩酸塩、シトарат、エタンスルホネート、フマレート、グルコネート、イオデート、イセチオネート、マレエート、メタンスルホネート、メチレンビス( - オキシナフトエート)、ナイトレート、オキサレート、パモエート

10

20

30

40

50

、ホスフェート、サリチレート、スクシネート、スルフェート、タートレート、テオフィリンアセテート、およびp-トルエンスルホネート、が挙げられる。

#### 【0034】

脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する1種またはそれ以上の製品と、1種またはそれ以上のCB1アンタゴニストとの組合せによる、パーキンソン病の治療における相乗効果は、以下のプロトコールに従う、レセルピンによって誘導されたラットの運動不能症(akinesia)モデルにおいて測定された：

運動不能症を誘導するために、雄のSprague-Dawleyラットに、3mg/kg(1ml/kg)の用量でレセルピンを皮下投与した。この処理の18時間後に、これらの動物の自発運動量を、自動システム(Videotrack、フランス)を使用して測定し、記録した。移動運動は、センチメートルで表され、この期間に移動した距離全体の平均により評価した(1群あたり、n=11~38匹のラット)。分散分析およびpost-hoc比較により(適当ならば)Mann-WhitneyもしくはDunnett試験を用いて、統計分析を行った。有意な効果がp<0.05で記録された。

#### 【0035】

組合せの相乗効果を、表1および2に示す。

表1は、CB1アンタゴニストのip投与に関し、表2はCB1アンタゴニストのpo投与に関する。

#### 【0036】

CB1アンタゴニストのip投与の結果(表1)を、キンピロールの活性についての増加百分率として、そして非常に強い効果を与える投与量のレボドーパの活性についての減少百分率として表した。

#### 【0037】

CB1受容体アンタゴニストと、D2ドーパミン作用性アゴニスト(キンピロール)との組合せを、以下のようにして作成した：

CB1アンタゴニスト製品(1.5mg/kg i.p., 2ml/kg)、およびキンピロール(62.5μg/kg i.p., 1ml/kg)を、レセルピン注射の18時間後に共投与した。自発運動量の記録を、製品の共投与の5分後に開始し、1時間続けた。

#### 【0038】

CB1受容体アンタゴニストと、強い効果を与える投与量のレボドーパとの組合せ(運動障害モデル)を、以下のようにして作成した：

CB1アンタゴニスト製品(3mg/kg i.p., 2ml/kg)とレボドーパ(120mg/kg i.p.)とベンセラジド(50mg/kg i.p., 5ml/kg)を共投与した。ベンセラジドは、レボドーパがドーパミンに変わる前に血液脳関門を通過することを可能にする、末梢ドーパ-デカルボキシラーゼ阻害剤である。自発運動量の記録を、共投与の5分後に開始し、2.5時間続けた。

#### 【0039】

#### 【表1】

表1

レセルピン-処理ラット	キンピロールとの組合せ (62.5μg/kg i.p.)	レボドーパとの組合せ (120mg/kg i.p.)
実施例1	+125% *** (1.5mg/kg i.p.)	-42% * (3mg/kg i.p.)
SR141716A 1mg/kg i.p.	+116% ***	-61% *

#### 【0040】

実施例1：1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[(3,5-ジフルオロフェニ

10

20

40

50

ル) (メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン

S R 1 4 1 7 1 6 A : N - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2,4 - デクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド塩酸塩

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

本発明のこれらの結果は、C B 1 受容体アンタゴニストが：

D 2 ドーパミン作用性アゴニストの効果を、有意に強化すること（パーキンソン病の徴候の減少）、

および、非常に強い効果を与える投与量のレボドーパにより誘導される活動過多を減少すること（抗運動障害活性）

10

を示している。

#### 【0041】

経口経路での研究を、疎水性の処方溶剤Labrafil / Labrasol (40 / 60 %, w / w)において行った。ドーパミン作用性アゴニストの1時間前に、これらの製品を(1ml / kgの容量で)投与した。自発運動量の記録を、ドーパミン作用性アゴニストの腹腔内投与の5分後に開始し、1時間続けた。D 1 ドーパミン作用性アゴニストは、0.3mg / kg C 1 - A P B であった。D 2 ドーパミン作用性アゴニストは、0.1mg / kg キンピロールであった。

#### 【0042】

異なる3つの用量(1、3および10mg / kg / po)で、C B 1 アンタゴニストのpo投与の結果を得、これらの結果(表2)を、キンピロールの活性についての増加百分率として、および、強い効果を与える投与量のC 1 - A P B (SKF 82958)の活性についての減少百分率として表した。

20

#### 【0043】

#### 【表2】

表2

	投与量 mg/kg po	キンピロールとの組合せ (0.1mg/kg ip)	C1-APBとの組合せ (0.3mg/kg ip)
実施例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% **

30

#### 【0044】

実施例1：1-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-3-[(3,5-ジフルオロフェニル)(メチルスルホニル)メチレン]アゼチジン

40

S R 1 4 1 7 1 6 A : N - (ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2,4 - デクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド塩酸塩

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

本発明のこれらの結果は、C B 1 受容体アンタゴニストが：

D 2 ドーパミン作用性アゴニストの効果を、有意に強化すること（パーキンソン病の徴候の減少）、

および、強い効果を与える投与量のD 1型により誘導される活動過多を減少すること（抗運動障害活性）、

50

を示している。

【0045】

該組合せの化合物は、経口で、非経口で、経皮的にまたは経腸的に、同時にまたは別々に、または時間をかけて用いることができる。

【0046】

本発明はまた、脳のドーパミン作用性神経伝達を活性化する1種またはそれ以上の製品と、1種またはそれ以上の上述のCB1受容体アンタゴニストとの組合せを、薬学的に許容されるビヒクルと共に含む医薬組成物に関する。

【0047】

該組成物は、経口投与用の固体組成物として、錠剤、丸剤、散剤（ハードゼラチンカプセル剤、カシェ剤）または顆粒剤で使用され得る。これらの組成物において、有効成分を、1種またはそれ以上の不活性な希釈剤、例えばスターチ、セルロース、スクロース、ラクトースまたはシリカと、アルゴン気流中で混合する。10

これらの組成物はまた、希釈剤の他の物質、例えば1種またはそれ以上の、ステアリン酸マグネシウムもしくはタルクのような滑沢剤、着色剤、コーティング（ドラジェ）またはグレーズを含んでもよい。

【0048】

該組成物は、経口投与用の液状組成物として、例えば水、エタノール、グリセロール、植物性油または流動パラフィンのような、不活性な希釈剤を含む、薬学的に許容される液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤およびエリキシル剤で使用され得る。これらの組成物は、希釈剤の他の物質、例えば湿潤剤、甘味剤、増粘剤、矯味矯臭剤または安定剤製品を含んでよい。20

【0049】

非経口投与のための滅菌組成物は、好ましくは、水溶性または非水溶性形態の液剤、懸濁剤、または乳剤であってよい。該組成物は、溶剤またはビヒクルとして、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物性油、特にオリーブ油、注射可能な有機エステル（例えばエチルオレエート）または他の適当な有機溶剤を用いてよい。これらの組成物はまた、補助剤、特に湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤および安定剤を含んでよい。滅菌は、幾つかの方法で、例えば滅菌ろ過により、組成物中に滅菌剤を加えることにより、放射線照射により、または加熱により、行うことができる。これらはまた、使用時に、滅菌水または他の注射可能な滅菌溶剤中に溶解できる、滅菌固体組成物の形態で製造することができる。30

【0050】

経腸投与用の組成物は、活性製品に加えて、カカオ脂、半合成グリセリドまたはポリエチレングリコールのような添加剤を含む、坐剤または腸溶カプセルである。

【0051】

上述の組合せを含む医薬組成物は、一般に、CB1アンタゴニスト 0.1～500mg を含む。本発明は、上述の組合せ、または該組合せを含む医薬組成物を、同時に、または別々に、または時間をかけて、患者に投与することから成る、パーキンソン病の治療方法に関する。40

【0052】

投与量は、所望の効果、治療の期間、そして用いられる投与経路の如何によるが；これらは一般に、成人において、経口経路で、1日あたりCB1アンタゴニスト 0.1～500mg である。

【0053】

一般に、医者が、処置される個々の被験者の、年齢、体重および他の任意の因子に従い、適当な投与量を決定するであろう。

## 【国際公開パンフレット】

(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 brevets<sup>1</sup> :  
**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, CI, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EL, ES, IL, 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 R. Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeur(s) et Inventeur/Déposants (pour US seulement) : BENAVIDES, Jésus [FR/FR]; 47, avenue de Seine, F-92500 Rueil-Malmaison (FR). BOCCIO, Daniel [FR/FR]; 27, rue de Lourdes, F-77310 Pringy (FR). HENIN, Yvette [FR/FR]; 12, rue Duchefélaville, 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 abréviations, 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 ANTAGONISTE DU RÉCÉPTEUR 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 dopamnergique 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 RÉCEPTEUR CB1 ET UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE DANS LE CERVEAU

5

La présence 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<sup>e</sup> 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 lécodopa, précurseur de la dopamine convertie en dopamine par la dopa-décarboxylase, a été développée dans les années 60. La lécodopa 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 5 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 10 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.

15 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 20 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<sup>®</sup> (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<sub>B</sub>, 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 dopamnergique 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



$R_1$  représente un radical méthyle ou éthyle,

- 15 R<sub>2</sub> 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, -COOR<sub>5</sub>, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, -CO-NH-NR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, -N(alk)COOR<sub>8</sub>, cyano,

-CONHR<sub>9</sub>, -CO-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indolinyle, indolyde, 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, -COOR<sub>5</sub>, trifluorométhyle, trifluoromethylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, cyano, -CONHR<sub>9</sub>, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou 10 alkylthioalkyle,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, alkylsulfanyle, 15 hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoazolyle, 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, -COOR<sub>5</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R<sub>5</sub> est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

25 R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> 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-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>3</sub> représente un radical alkyle,

- 5 R<sub>9</sub> 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 R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> 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 R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> 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-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,
- R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,
- 25 R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> 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 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)(naph-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)méthyl-
- ène]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)mé-
- thylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényle) méthyl]3-[(3,5-bis(trifluorométhyl) phényl)méthylsulfonyl méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényle)(2,4-dichlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 (R)-1-[(4-chlorophényle)(2,4-dichlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényle)(2,4-dichlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényle)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (R)-1-[(4-chlorophényle)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényle)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (RS)-1-[(4-chlorophényle)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényle)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényle)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[(RS)-(4-chlorophényle) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[(R)-(4-chlorophényle) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(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,
- 10 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-[  
[(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}mé-  
thylyl}-3-[  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-((R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}mé-  
thylyl}-3-[  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-((S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}mé-  
thylyl}-3-[  
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 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-difluorophényl}(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[{3,5-difluorophényl}(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 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,
- 15 1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]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,
- 20 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,
- 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,
- 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,
- 10 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,
- 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,
- 20 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,
- 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,
- 10 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,
- 15 (S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)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,
- 20 (S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (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-méthylsulfanylphénylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinyphényl)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-fluorophénylméthyl]-3-[{3,5-difluorophényl}(méthylsulfonylméthylène]azétidine,
- 1-[bis(2-fluorophénylméthyl]-3-[{3,5-difluorophényl}(méthylsulfonylméthylène]azétidine,
- 5 1-[bis(3-fluorophénylméthyl]-3-[{3,5-difluorophényl}(méthylsulfonylméthylène]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]
- 10 azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[{(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiéen-2-yl)méthyl]-3-[{3,5-difluorophényl}(méthylsulfonylméthylène]azétidine,
- 15 (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiéen-2-yl)méthyl]-3-[{3,5-difluorophényl}(méthylsulfonylméthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiéen-2-yl)méthyl]-3-[{3,5-difluorophényl}(méthylsulfonylméthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophénylméthyl]-3-{ {3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl}(méthylsulfonylméthylène}azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophénylméthyl]-3-{ {3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl}(méthylsulfonylméthylène}azétidine,

- 1-[bis(thién-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,  
5 (RS)-1-[(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-[(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
10 (RS)-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,  
15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine,  
1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine-(RS),  
1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthién-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-chlorophénylméthyl]-3-[{méthylsulfonyl}(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,
- 5 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,
- 10 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,
- 15 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,
- 20 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-isobutyl-benzamide,
- 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,
- 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,
- N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)benzoïque,
- 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,
- 3-{1-[bis(4-chlorophénylméthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonylméthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,

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

- ester tert-butyle de l'acide (2-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle)pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-carbamique,
- 5 N-méthylamide de l'acide 4-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle)pipérazine-1-carbothioïc,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle)pipérazine-1-carboxylique,
- ester de méthyl de l'acide 4-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle)pipérazine-1-carboxylique,
- 10 1-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]-4-isobutyl-pipérazine,
- 1-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]-4-éthyl-pipérazine,
- 15 4-acétyl 1-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle)pipérazine,
- 1-[4-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,
- 1-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle)pipérazine,
- 20 ester tert-butyle de l'acide 4-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle)pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 25 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,

(RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylene]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, 15 méthanesulfonate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluenesulfonate.

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 20 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 :

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 25 mesurée et enregistrée à l'aide d'un système automatisé (Videotrack, France). La locomotion, exprimée en centimètres, est estimée par une distance moyenne globale

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 réserpine.

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-chlorophénylméthyl]-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 (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)
<b>Exemple 1</b>	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 :

- 10 - 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 15 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 5 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, épaisseurs, 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 propyléneglycol, un polyéthyléneglycol, 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 polyéthyléneglycols.

- 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 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  
5 antagonistes CB1 de formule I :



dans laquelle

R représente une chaîne



- 10 R<sub>1</sub> représente un radical méthyle ou éthyle,

$R_2$  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, -COOR<sub>5</sub>, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO-NH-NR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, -N(alk)COOR<sub>8</sub>, cyano, -CONHR<sub>9</sub>, -CO-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, alkylsulfanyle, hydroxylalkyle, -O-alk-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indolinyle, indole,

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, -COOR<sub>5</sub>, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, 5 -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, cyano, -CONHR<sub>9</sub>, alkylsulfanyle, hydroxylalkyle ou alkylthioalkyle,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, 10 trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, alkylsulfanyle, hydroxylalkyle, -alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 15 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR<sub>5</sub>, -CO-NH-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, alkylsulfanyle, hydroxylalkyle ou alkylthioalkyle,

R<sub>5</sub> est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, 20

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxylalkyle ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chainons, contenant 25 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COOalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, oxo, hydroxylalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>8</sub> représente un radical alkyle,

R<sub>9</sub> 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  
5 et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> 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  
10 éventuellement substitué par un radical alkyle,

R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> 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  
15 et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,  
20

R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> 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,

25 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 (énanthiomères et diastéréoisomères) et leurs sels 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-carbamoylphényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,  
5 1-[bis(4-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]  
azétidine,  
1-[bis(4-méthoxyphényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]  
lène]azétidine,  
10 1-[bis(4-méthylphényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]  
azétidine,  
(RS)-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényle)  
(phényle)méthyl]azétidine,  
(R)-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényle)  
(phényle)méthyl]azétidine,  
15 (S)-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényle)  
(phényle)méthyl]azétidine,  
1-[bis(4-trifluorométhoxyphényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)  
méthylène]azétidine,  
20 1-[bis(4-trifluorométhylphényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)mé-  
thyène]azétidine,  
1-[bis(4-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényle)méthylsulfonyl]  
méthylène}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,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrroliidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrroliidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrroliidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrroliidylméthyl)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,
- 10 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-{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 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,
- 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,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 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,
- 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,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 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,
- 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-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,

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

15 (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,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylméthylphényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényle)méthylène]
- 15 azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényle]}
- méthylène}azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfonylphényle)(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(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)méthy-  
lène]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)(thiéen-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfo-  
nyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiéen-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)  
méthylène]azétidine,
- 15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiéen-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)carbamoyl]phényl}  
(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl}(méthyl-  
sulfonyl)méthylène}azétidine,
- 1-[bis(thiéen-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)(méthylsulfonylméthylène]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)(méthylsulfonylméthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonylméthylène]azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfo-
- 10 nylylméthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine,
- 1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthién-5-yl)(méthylsulfonylméthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonylméthyl)-(RS)]azétidin-3-ol,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidine-3-ol,
- 1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidine-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-  
10 pipéridin-1-yl-benzamide,
- 3-( {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-  
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,
- 10 3-(**{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl**)N-(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-butyle 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,
- 20 ester tert-butyle 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,
- 25

- N-méthylamide de l'acide 4-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]pipérazine-1-carboxylique,
- ester de méthyl de l'acide 4-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]pipérazine-1-carboxylique,
- 5 1-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]-4-isobutyl-pipérazine,
- 1-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]-4-éthyl-pipérazine,
- 10 4-acétyl 1-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]pipérazine,
- 1-[4-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]pipérazin-1-yl]-2-diméthylamino-éthanone,
- 1-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]pipérazine,
- 15 ester tert-butylque de l'acide 4-[3-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényle]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 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-méthylene]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,
- 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,

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

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-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(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-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-  
difluorophényle)(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-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-  
difluorophényle)(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-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-  
difluorophényle)(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-chlorophénylméthyl)-3-[(3,5-difluorophényle)méthylsulfonylméthylène]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-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)méthylsulfonylméthylène]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-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)méthylsulfonylméthylène]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 caractérisé 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-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)méthylsulfonylméthylène]azétidine)
- leurs sels pharmaceutiquement acceptables

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée 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, lénodopa, 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 lénodopa et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophénylméthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthylène] azétidine.
- 10 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-chlorophénylméthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthylène] 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-chlorophénylméthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthylène] azétidine.
- 20 19. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 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-chlorophénylméthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthylène] azétidine.
- 25 20. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 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-chlorophénylméthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthylène] 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.

## 【国際調査報告】

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	SANUDO-PENA, M. CLARA ET AL: "A novel neurotransmitter system involved in the control of motor behavior by the basal ganglia" ANN. N. Y. ACAD. SCI. (1998), 860(NEURONAL MECHANISMS FOR GENERATING LOCOMOTOR ACTIVITY), 475-479, XP008002762 page 478, paragraph 2  -/-	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but which understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered新颖 (new) or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*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</p> <p>*8* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
10 December 2002	19/12/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5016 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	

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

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	MESCHLER, JUSTIN P. ET AL: "D2, but not D1 dopamine receptor agonists potentiate cannabinoid-induced sedation in nonhuman primates" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (2000), 292(3), 952-959, XP008002761 page 955, column 2, paragraph 2 -page 958, column 2 -----	1
X	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." FASEB JOURNAL, (2000 JUL) 14 (10) 1432-8., XP001075032 abstract	1
X	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." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (MARCH, 1998) VOL. 123, NO. PROC. SUPPL. PP. 66P. MEETING INFO.: MEETING OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY HELD JOINTL WITH DUTCH PHARMACOLOGICAL SOCIETY, THE BELGIAN SOCIETY FOR FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLO, XP008002758 the whole document -----	1

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



## 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		Document International No PCT/FR 02/02945
<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> 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>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b>		
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" ANN. N. Y. ACAD. SCI. (1998), 860(NEURONAL MECHANISMS FOR GENERATING LOCOMOTOR ACTIVITY), 475-479, XP008002762 page 478, alinéa 2</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
<p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jouer un rôle sur une revendication de priorité et pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'en quote)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>*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 nature du document de recherche</p> <p>*X* document particulièrement pertinent, l'inven. non revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent, l'inven. non revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou 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 milieu</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
10 décembre 2002	19/12/2002	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5018 Patentstaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé  Leherre, C	

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (Utilise 1992)

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	MESCHLER, JUSTIN P. ET AL: "D2, but not D1 dopamine receptor agonists potentiate cannabinoid-induced sedation in nonhuman primates" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (2000), 292(3), 952-959, XP008002761 page 955, colonne 2, alinéa 2 -page 958, colonne 2 ----	1
X	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." FASEB JOURNAL, (2000 JUL) 14 (10) 1432-8., XP001075032 abrége ----	1
X	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." BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (MARCH, 1998) VOL. 123, NO. PROC. SUPPL. PP. 66P. MEETING INFO.: MEETING OF THE BRITISH PHARMACOLOGICAL SOCIETY HELD JOINTLY WITH DUTCH PHARMACOLOGICAL SOCIETY, THE BELGIAN SOCIETY FOR FUNDAMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY, XP008002758 1e document en entier ----	1

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juliet 1998)

<p align="center"><b>RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE</b></p>	Demande internationale n° PCT/FR 02/02945
<b>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)</b>	
<p>Conformément à l'article 17.2a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Les revendications n°<sup>s</sup><sub>s</sub> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Les revendications n°<sup>s</sup> 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</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Les revendications n°<sup>s</sup> 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).</p>	
<b>Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)</b>	
<p>L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 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.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtent ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 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°<sup>s</sup></p> <p>4. <input type="checkbox"/> 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°<sup>s</sup></p>	
<p><b>Remarque quant à la réserve</b></p> <p><input type="checkbox"/> Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.</p> <p><input type="checkbox"/> Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.</p>	

Demande internationale No. PCT/FR 02 02945

**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES 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.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/277	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/4025	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/4045	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/4178	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/427	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/428	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/4523	A 6 1 K 31/4523	
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4743	A 6 1 K 31/4743	
A 6 1 K 31/4745	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/7072	A 6 1 K 31/7072	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,N0,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

(72)発明者 ダニエル・ボキオ

フランス国F - 7 7 3 1 0 プリニ・リュードゥルールド 2 7

(72)発明者 イーヴェット・エナン

フランス国F - 7 5 0 1 3 パリ・リューデュシェフドウラヴィル 1 2

(72)発明者 オーディル・ピヨ・グロジヤン

フランス国F - 9 4 6 0 0 シュワジルロワ・リューギュイモケ 1 2

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA16 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43  
 MA52 MA55 MA60 NA05 NA06 ZA021 ZA022 ZA181 ZA182 ZC202  
 ZC422  
 4C086 AA01 AA02 BC02 BC07 BC13 BC21 BC36 BC38 BC50 BC73  
 BC82 BC84 BC88 CB05 CB22 CB29 EA17 GA02 GA04 GA07  
 GA10 GA12 GA16 MA02 MA04 NA05 NA06 ZA02 ZA18 ZC20  
 ZC42  
 4C206 AA01 AA02 FA07 FA09 FA56 KA01 MA02 MA04 MA14 NA05  
 NA06 ZA02 ZA18 ZC20 ZC42