

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM.

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM. C. O.



No 027339- -00005-0000

13:33:25 Dep. 2020 NUECREACION

Act. 329 C. O. E. 379 FASENACIONALII

Act. 329 C. O. E. 379 FASENACIONALII Folios: 8

REF:

EXPEDIENTE 03-027-339

TÍTULO SOLICITADO: "ASOCIACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR CB1 Y DE SIBUTRAMINA, LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y SU UTILIZACIÓN PAA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD".

PUBLICACIÓN: Gaceta 544 de 30-09-2004, número de publicación 379

SOLICITANTE: AVENTIS PHARMA S.A.

PRIORIDAD: FR 00 12646 de Octubre 4 de 2000.

APODERADO: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de la firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del C.S.J, obrando en mi propio nombre y representación, con el propósito de coadyuvar en la decisión que sobre la solicitud de patente de la referencia pueda adoptarse próximamente, por este escrito me permito remitir información fundamentada que demuestra que la solicitud en mención no cumple al menos con el requisito de nivel inventivo exigido por la Decisión 486 de 2000, y que por ello, debería su despacho abstenerse de concederle el privilegio solicitado.

Además de la defensa del orden jurídico vigente en materia de propiedad industrial, el presente escrito se fundamenta en la necesidad de evitar que la concesión de la solicitud vulnere la libre competencia, y restrinja el mercado farmacéutico en perjuicio de los consumidores colombianos.

Para el efecto, me permito hacer una breve descripción de antecedentes relacionados con la solicitud de la referencia, como sigue:

I. FUNDAMENTOS DE LA PETICIÓN

1.1. La solicitud colombiana **03-027-339** en trámite carece de nivel inventivo.

1.1.1. En primer término es necesario tener en cuenta que los antagonistas de derivados de azetidina aquí mencionados tiene una fuerte afinidad por los receptores de cannabinoides y particularmente por los receptores del tipo CB1. En la literatura científica y en algunos artículos se revela que los antagonistas del receptor CB1 pueden regular el apetito y el peso, tienen acción sobre la ingesta de comida y puede tener efecto anoréctico. Tal es el caso de lo revelado en:

- A. Colombo G, Agabio R, Díaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL. *"Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716"*. Life Sci 1998; 63(8): PL 113.7: en éste artículo se revela el efecto de los antagonistas del receptor de canabinoide CB1, como el SR 141716 (compuesto mencionado en el capítulo reivindicatorio, más específicamente en las reivindicaciones 5 y 10 de la solicitud colombiana en trámite) sobre la ingesta de comida y el peso corporal.
- B. Simiand J, Keane M, Keane PE, Sobrie P. *"SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduce sweet food intake in marmoset"*. Behav Pharmacol 1998 Mar; 9(2): 179-81. Este documento describe que los antagonistas del receptor de canabinoide CB1 como es el compuesto SR 141716 (revelado en la solicitud colombiana en trámite), están involucrados en la modulación del apetito.
- C. Freedland CS, Poston JS, Porrino LJ. *"Effects of SR141716A, a central cannabinoid receptor antagonist, on food-maintained responding"*. Pharmacol Biochem Behav, 2000 Oct; 67 (2):265-70; describe que la administración del SR141716A – antagonista del receptor de canabinoide-, disminuye la ingesta de comida y bebida altamente palatables.

Hasta aquí, podríamos decir que los compuestos de azetidina revelados en la solicitud colombiana en trámite y en especial el compuesto SR141716 dada su afinidad con los receptores CB1 pueden ser adecuados en tratamientos como la obesidad o el control de la ingesta de alimentos.

1.1.2. En cuanto al segundo principio activo el cual es asociado al derivado de azetidina – según el solicitante-, y que es mencionado a lo largo del capítulo reivindicatorio, en especial en la reivindicación 1 y que corresponde a Sibutramina, tenemos que es una sustancia conocida en el estado del arte como un fármaco antiobesidad con acciones anorexígenas y termogénicas, que produce su efecto terapéutico por la inhibición en la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina.

En este punto es importante resaltar que la posibilidad de combinar dos fármacos con acciones farmacológicas parecidas como es el caso de los derivados de azetidina y Sibutramina es factible para una persona versada en la materia, por lo que lo manifestado por el solicitante en la parte descriptiva de la solicitud colombiana en trámite en cuanto a que la administración de los derivados de azetidina de fórmula (I) al tiempo con la sibutramina, puede ser ventajosa por ejemplo en la Obesidad, ya que pueden causar un efecto sinérgico en la reducción del consumo de comida, carece de nivel inventivo.

Si bien es cierto en el estado del arte no existe una revelación textual de la asociación de un antagonista del receptor de CB1 y sibutramina y si la supuesta novedad o solución al problema técnico está dada por la combinación de estos dos grupos de principios activos en una formulación farmacéutica, es entonces importante resaltar que no hace falta ser un experto en la materia para saber que el efecto sinérgico pretendido está dado por el efecto combinado de los principios activos, orientado al logro de un resultado mayor al que produciría la suma del efecto de cada uno de ellos individualmente considerado.

En farmacología y en la industria farmacéutica son muy comunes y conocidas las combinaciones de varios fármacos, entre ellos, y a manera de ejemplo pueden citarse las formulaciones de TRIMETROPIM-SULFAMETOXAZOL (para el tratamiento de infecciones crónicas del tracto urinario); de ISONIACIDA-PIRIDOXINA (para el tratamiento de la tuberculosis); de ERGOTAMINA-CAFEÍNA (para el tratamiento de la migraña); ACETAMINOFEN- PSEUDOEFEDRINA-CLORFENIRAMINA (para el tratamiento de los síntomas del resfriado común), entre muchos otros fármacos combinados disponibles en el mercado.¹

La combinación de un compuesto antagonista del receptor de CB1 con sibutramina tiene la misma finalidad que en los casos expuestos, esto es, hacer

¹ Korolkovas Andrejus. "Essentials of Medicinal Chemistry". A Wiley Interscience publication. New York. 1988. pp 24-25.

que el efecto contra la obesidad y otros efectos relacionados sea mayor que aquel que se obtendría mediante la administración individual de los componentes. Para el caso en cuestión no sólo son conocidos tales componentes, sino que es absolutamente predecible la posibilidad de su combinación y la obtención del efecto sinérgico pretendido. Es bien sabido que la combinación de moléculas que tienen diferentes mecanismos de acción puede ser utilizada para el tratamiento de una misma patología, pues el efecto deseado se puede conseguir modificando el sistema biológico en diferentes niveles.

El despacho debería considerar, además del conocimiento individual de los componentes de la combinación farmacéutica pretendida, la predecibilidad del efecto combinado por obra de la compatibilidad de los mecanismos de acción. Una persona versada en la materia, conociendo los componentes en cuestión, sus características, propiedades, mecanismos de acción y aplicación terapéutica, puede derivar de ese conocimiento la posibilidad de realizar la combinación pretendida, y el eventual efecto sinérgico de dicha combinación, razón por la cual la caracterización que nos ocupa carece de nivel inventivo.

La SIC ha acogido esta tesis en ocasiones anteriores, en especial en la resolución 13863 de 2000-06-30, "Por la cual se resuelve un recurso", en la cual puede leerse, a propósito de una combinación de un inhibidor de glucosidasa y/o amilasa y un inhibidor de lipasa" que "(...) por ejemplo, si se hiciera la combinación de un analgésico y un antibiótico y se encontrara un evidente aumento bien fuera del efecto analgésico o del antibiótico, o si uno de los dos componentes no fuera conocido por una actividad farmacológica y en asocio con otro que si la tuviera potenciara su actividad, entonces la combinación sí tendría nivel inventivo porque estaríamos frente a un efecto inesperado y no evidente. Pero como el efecto esperado de cada uno de los compuestos de esta combinación es el de la inhibición del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos y la consecuencia de esta es la disminución del peso corporal, era de esperarse el aumento de este efecto final, por lo tanto dicha combinación carece de nivel inventivo."

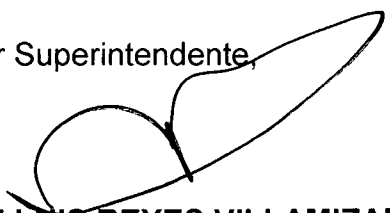
Sin necesidad de más explicaciones, y de nuevo invocando la coherencia que deben tener las decisiones administrativas, muy respetuosamente considero que no queda para ese Despacho camino distinto a proceder a la negación de la solicitud que nos ocupa.

II. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de aquellas que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, en particular de las allegadas por el suscrito a los expedientes mencionados en este escrito, las siguientes:

- Colombo G, Agabio R, Díaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL. *"Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716"*. Life Sci 1998; 63(8): PL 113.7.
- Simiand J, Keane M, Keane PE, Sobrie P. *"SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduce sweet food intake in marmoset"*. Behav Pharmacol 1998 Mar; 9(2): 179-81.
- Freedland CS, Poston JS, Porrino LJ. *"Effects of SR141716A, a central cannabinoid receptor antagonist, on food-maintained responding"*. Pharmacol Biochem Behav, 2000 Oct; 67 (2):265-70.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaqué

T.P. 44.655 de C.S.J.



A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

My NCBI
[\[Sign In\]](#) [\[Regis\]](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PACC Journals Book
Search PubMed for

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Abstract 20

About Entrez
NCBI Toolbars

All: 1 Review: 0

Text Version

☐ 1: Life Sci. 1998;63(8):PL113-7.

[Related Articles, Links](#)

Entrez PubMed
[Overview](#)
[Help](#) | [FAQ](#)
[Tutorials](#)
[New/Noteworthy](#)
[E-Utilities](#)

PubMed Services
[Journals Database](#)
[MeSH Database](#)
[Single Citation Matcher](#)
[Batch Citation Matcher](#)
[Clinical Queries](#)
[Special Queries](#)
[LinkOut](#)
[My NCBI](#)

Related Resources
[Order Documents](#)
[NLM Mobile](#)
[NLM Catalog](#)
[NLM Gateway](#)
[TOXNET](#)
[Consumer Health](#)
[Clinical Alerts](#)
[ClinicalTrials.gov](#)
[PubMed Central](#)

Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716.

Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL.

C.N.R. Center for Neuropharmacology, Bernard B. Brodie Department of Neuroscience, University of Cagliari, Italy.

The effect of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight was assessed in adult, non-obese Wistar rats. The daily administration of SR 141716 (2.5 and 10 mg/kg; i.p.) reduced dose-dependently both food intake and body weight. Tolerance to the anorectic effect developed within 5 days; in contrast, body weight in SR 141716-treated rats remained markedly below that of vehicle-treated rats throughout the entire treatment period (14 days). The results suggest that brain cannabinoid receptors are involved in the regulation of appetite and body weight.

PMID: 9718088 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract 20

[Write to the Help Desk](#)

[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)

[Department of Health & Human Services](#)

[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

Mar 22 2006 06:43:01



A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

www.pubmed.gov

My NCBI
[Sign In] [Regs]

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Book

Search PubMed

for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display Abstract

Show 20

Sort by

Send to

About Entrez
NCBI Toolbar

Text Version

Entrez PubMed

Overview

Help | FAQ

Tutorials

New/Noteworthy

E-Utilities

PubMed Services

Journals Database

MeSH Database

Single Citation Matcher

Batch Citation Matcher

Clinical Queries

Special Queries

LinkOut

My NCBI

Related Resources

Order Documents

NLM Mobile

NLM Catalog

NLM Gateway

TOXNET

Consumer Health

Clinical Alerts

ClinicalTrials.gov

PubMed Central

1: Behav Pharmacol. 1998 Mar;9(2):179-81.

Related Articles, Links

SR 141716, a CB1 cannabinoid receptor antagonist, selectively reduces sweet food intake in marmoset.

Simiand J, Keane M, Keane PE, Soubrie P.

Sanofi Recherche, Toulouse, France.

SR 141716 (1 and 3 mg/kg p.o.), a selective central (CB1) cannabinoid receptor antagonist, selectively reduced feeding of a very highly palatable cane-sugar mixture in marmosets. In contrast, standard primate pellet intake was not modified at the lower dose, but was slightly increased (+29%; $p < 0.01$) by the higher dose of SR 141716. These results are in agreement with the hypothesis that endogenous cannabinoid systems are involved in the modulation of the appetitive value of food.

PMID: 10065938 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract

Show

20

Sort by

Send to

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

Mon 27 Nov 2006 06:37:05

215

A service of the National Library of Medicine
and the National Institutes of Health

www.pubmed.gov

My NCBI
[Sign In] [Regis]All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PACC Journals Book
Search PubMed for [Go] [Clear]

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Abstract [Show] 20 [Sort by] [Send to]

About Entrez
NCBI Toolbar

All: 1 Review: 0

Text Version:

Entrez PubMed

Overview

Help | FAQ

Tutorials

New/Noteworthy

E-Utilities

PubMed Services

Journals Database

MeSH Database

Single Citation Matcher

Batch Citation Matcher

Clinical Queries

Special Queries

LinkOut

My NCBI

Related Resources

Order Documents

NLM Mobile

NLM Catalog

NLM Gateway

TOXNET

Consumer Health

Clinical Alerts

ClinicalTrials.gov

PubMed Central

1: Pharmacol Biochem Behav. 2000 Oct;67(2):265-70.

Related Articles, Links

**Effects of SR141716A, a central cannabinoid receptor antagonist, on food-maintained responding.****Freedland CS, Poston JS, Porrino LJ.**Department of Physiology and Pharmacology, Wake Forest University
School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157,
USA.

Previous reports have indicated that administration of the central cannabinoid receptor (CB(1)) antagonist SR141716A decreases intake of highly palatable food and drink. Disruption of normal food intake has been reported only at high doses known to disrupt spontaneous behaviors. The present study was designed to determine if rates of responding for normal food were sensitive to the effects of cannabinoid receptor blockade. Adult, male Sprague-Dawley rats were trained to lever press for normal food pellets under a fixed-ratio 15 (FR 15) schedule of reinforcement. SR141716A (0.3-3.0 mg/kg) produced dose-dependent reductions in response rate. WIN 55,212-2 (0.3 mg/kg), a high efficacy cannabinoid agonist, given as a pre-treatment to SR141716A, significantly attenuated the rate-suppressing effects of SR141716A, suggesting a principal role of CB(1) receptors in mediating these behavioral effects. These data indicate that high palatability is not necessary to observe an anorectic effect of SR141716A.

PMID: 11124390 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Display Abstract [Show] 20 [Sort by] [Send to]

Write to the Help Desk

NCBI | NLM | NIH

Department of Health & Human Services

Privacy Statement | Freedom of Information Act | Disclaimer

Mar 22 2006 06:37:05

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 03-27339

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **544**

DE FECHA 30 DE **SEPTIEMBRE DE 2004** EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL **29 DE DICIEMBRE DEL 2004**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO X _____

Bogotá D.C, SEPTIEMBRE DE 2007

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



DI
217

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : A61K 31/135	A1	(11) International Publication Number: WO 90/06110 (43) International Publication Date: 14 June 1990 (14.06.90)
--	----	--

(21) International Application Number: PCT/GB89/01383

(22) International Filing Date: 21 November 1989 (21.11.89)

(30) Priority data:
277,240 29 November 1988 (29.11.88) US

(71) Applicant: THE BOOTS COMPANY PLC [GB/GB]; 1
Thane Road West, Nottingham NG2 3AA (GB).

(72) Inventor: SCHEINBAUM, Monte, Lee ; 66 Colony Bend,
Shreveport, LA 71115 (US).

(74) Agent: THACKER, Michael, Anthony; The Boots Com-
pany plc, Patents Department, R4 Pennyfoot Street, Not-
tingham NG2 3AA (GB).

(81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (Euro-
pean patent), CH (European patent), DE (European pa-
tent), DK, ES (European patent), FR (European patent),
GB (European patent), IT (European patent), JP, KR,
LU (European patent), NL (European patent), SE (Euro-
pean patent).

Published
With international search report.

(54) Title: TREATMENT OF OBESITY

(57) Abstract

N,N-dimethyl-1-1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine hydrochloride is used in the treatment of obesity in humans.

Treatment of Obesity

This invention relates to the medical treatment of obesity.

According to the present invention there is
5 provided a method of treating obesity in which a therapeutically effective amount of N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine hydrochloride is administered in conjunction with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

10 The use of N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorophenyl)-cyclobutyl]-3-methylbutylamine hydrochloride in the treatment of depression is described in British Patent Specification 2098602 and the use of N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine
15 hydrochloride in the treatment of Parkinson's disease is described in published PCT application WO 88/06444. A particularly preferred form of this compound is N,N-dimethyl-1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine hydrochloride monohydrate (sibutramine
20 hydrochloride) which is described in European Patent Application 230742.

The therapeutically active compound may be administered in any of the known pharmaceutical dosage forms for example solid dosage forms such as tablets or
25 capsules or liquid dosage forms for example those forms intended for oral or parenteral administration. The amount of the compound to be administered will depend on a number of factors including the age of the patient, the severity of the condition and the past
30 medical history of the patient and always lies within the sound discretion of the administering physician but it is generally envisaged that the dosage of the compound to be administered will be in the range 0.1 to



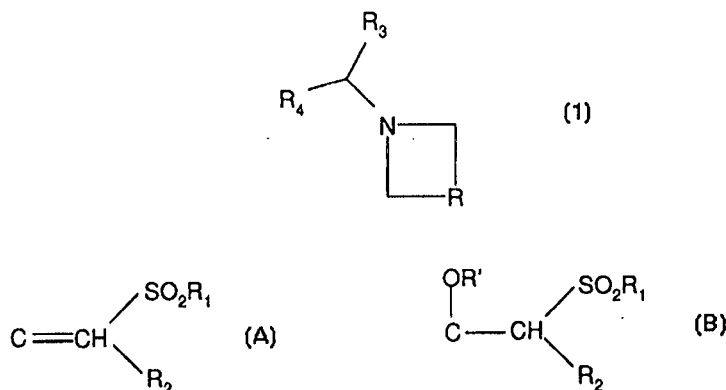
0219

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07D 205/06, 401/06, 409/06, 409/14, 417/06, A61K 31/397		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/15609
			(43) Date de publication internationale: 23 mars 2000 (23.03.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02147		Choisy le Roi (FR). MALLERON, Jean-Luc [FR/FR]; 2 Allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR).	
(22) Date de dépôt international: 9 septembre 1999 (09.09.99)		(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets - Tri LE1 144, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).	
(30) Données relatives à la priorité: 98/11342 11 septembre 1998 (11.09.98) FR 60/119,929 12 février 1999 (12.02.99) US		(81) Etats désignés: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): AVEN-TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(71)(72) Déposants et inventeurs: MIGNANI, Serge [FR/FR]; 14 Avenue de Robinson, F-92290 Chatenay-Malabry (FR). HITTINGER, Augustin [FR/FR]; 11 rue Galliéni, F-91430 Igny (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ACHARD, Daniel [FR/FR]; 26 rue Adrien Tessier, F-94320 Thiais (FR). BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 7 Allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOUQUEREL, Jean [FR/FR]; 40 rue de l'Emancipation, F-93700 Drancy (FR). CAPET, Marc [FR/FR]; 27 Allée des Abeilles, F-91170 Viry-Chatillon (FR). GRISONI, Serge [FR/FR]; 17 rue Babeuf, F-94600			

(54) Title: AZETIDINE DERIVATIVES, PREPARATION AND MEDICINES CONTAINING THEM

(54) Titre: DERIVES D'AZETIDINE, LEUR PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT



(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (1) wherein: R represents an chain (A) or (B); R₁ is methyl or ethyl; R₂ is either an optionally substituted aromatic or an optionally substituted heteroaromatic; R₃ and R₄, identical or different, are either an optionally substituted aromatic or an optionally substituted heteroaromatic; R' represents a hydrogen atom or a -CO-alk radical, their optical isomers, their salts, their preparation and medicines containing them.

res, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dysto-
nies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de
l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomisse-
ments, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des
5 troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou
de médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phen-
cyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou po-
tentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcoti-
ques. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement ou la prévention des
10 désordres du transit intestinal, comme antibactériens, antiviraux et antiparasitaire.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs du cannabis a été détermi-
née selon la méthode décrite par KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J.,
D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. dans J. Pharmacol. Exp. Ther., 264 1352-1363
(1993).

15 Dans ce test, la CI_{50} des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 100 nM.

Leur activité antagonistique a été montrée au moyen du modèle d'hypothermie in-
duite par un agoniste des récepteurs du cannabis (CP-55940) chez la souris, selon la
méthode décrite par Pertwee R.G. dans Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL
Press, 263-277 (1985).

20 Dans ce test, la DE_{50} des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 50 mg/kg.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL_{50} est supérieure
à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels

R représente une chaîne (A) ou (B) et R' représentant un atome d'hydrogène ou un
25 radical -COalk,