



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

03-27339

21. EXPEDIENTE Nº

21. TÍTULO "Asociación de un antagonista del receptor CB1 y de sibutramina, las composiciones farmacéuticas que lo contienen y su utilización para el tratamiento de la obesidad"

22. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/397; 31/135

23. SOLICITANTE Avantis Pharma S.A.

DOMICILIO Antony, Francia

24. APODERADO Gustavo Hellmann Restrepo

25. BOGOTÁ, D. C. 2 de Abril de 2003

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 83527239 8359000 Folios: 198
Fecha (AEB): 2023-04-22 16:29:20
Trámite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2223 DIVISIÓN DE REVAS OPERACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre **AVENTIS PHARMA S.A.**

Dirección **20 Avenue Raymond Aron,
F-92160 ANTONY, FRANCIA**

Nacionalidad o Domicilio **Antony, Francia**
Lugar de Constitución **Francia**

Teléfono Fax
E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 11A No. 94-76-Of. 308**

Teléfono **6161948** Fax **6163976**
E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐

CE ☐ Otro ☒

Cual _____

Número **2.878.023** TP **5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **PIOT-GROSJEAN, Odile** (CONTINUA →)

Dirección **12 rue Guy Moquet,**

Nacionalidad o Domicilio **F-94600 CHOISY LE ROI, FRANCIA**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/FR01/03022**

Fecha **Octubre 1 de 2001**

Publicación Internacional No **WO 01/28346 A2**

Fecha **Abril 11 de 2002**

⑥

Título (54) **"ASOCIACION DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR CB1 Y DE SIBUTRAMINA,
LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y SU UTILIZACION PARA
EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD".**

⑦

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/397 ; 31/135**

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Francia

(32) Fecha

Octubre 4, 2000

(31) Número de Solicitud

00/12646

⑨

Comprobante de pago No. **16,801**

Fecha **12 de Mayo 2003**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

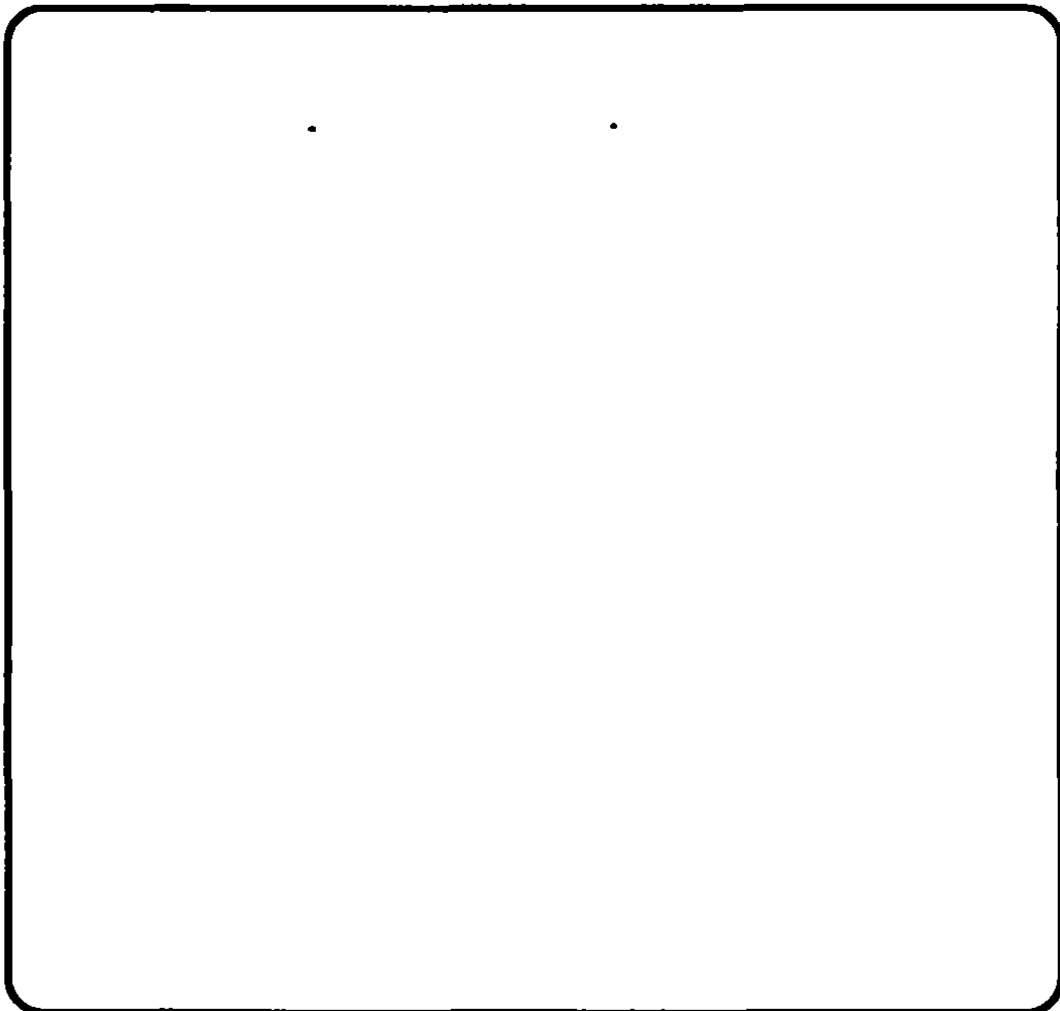
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE. GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA.



C 2.878.023 Bogotá 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
su correspondiente dirección, código postal y domicilio.**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
PICAUT, Philippe	81 rue Boucicaut,	F-92260 FONTENAY AUX ROSES, FRANCIA
PETTITET, Francois	9 rue Grandjean,	F-94000 CRETEIL, FRANCIA


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 83827339 08500000 Folios: 198
 Fecha (HUB): 2003-04-02 18:29:28
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
 Dependencias: 2020 DIVISION DE HECHOS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 16,801
 FECHA : MARZO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORSE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8569193	07/03/2003	30,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL .	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D C , Colombia

Colombia (Ay, nile)
4

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

AVENTIS PHARMA S.A.

domiciled in

20, avenue Raymond Aron
92160 ANTONY - France
heretofore appointed

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary power; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letters-patents, industrial-designs and-models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their amendments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as actions dealing with commercial names, oppositions against trademark registrations, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from infringement and exploitations of license; actions dealing with unfair competition, criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) heretofore authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims, to pay taxes, quotas and liens as provided by law, to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities, to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) heretofore declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, consenting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Antony ...
On the 12 day of July 2001

Christian GELAIN
Authorized Officer

To (nosotros)

Christian GELAIN

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA S.A.

con domicilio en

Antony, Francia

Nombre (nombres) :

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o
LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

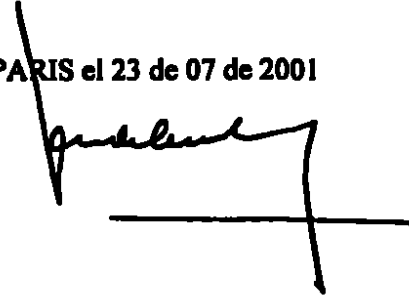
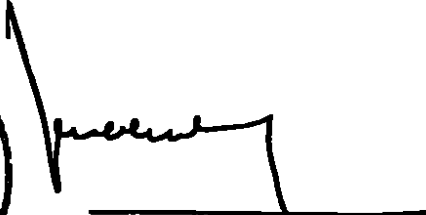
apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente 1) Para recibir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registros de marcas, depósito de nombres comerciales y susmarcas, así como sus trasportes, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ajustar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, medidas u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, he(s) facultado(s) para elevar solicitudes, formular descripciones, modificaciones, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, costas y gravámenes prescritos por la ley; ratificar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión, recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar todo el apoyo y asistencia a todas las partes necesarias al efecto indicado, y para tomar todas las medidas que creyeren convenientes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento hago constar que lo hago en todo válido y bueno todo cuanto los señores GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y LUIS PATIÑO LEYVA, en su nombre, hagan o causen en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, confirmar, en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistirse, transigir, comprometer, autorizar, apelar, recurrir, elevar, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

Christian GELAIN
Parte lo 23 julio 2001

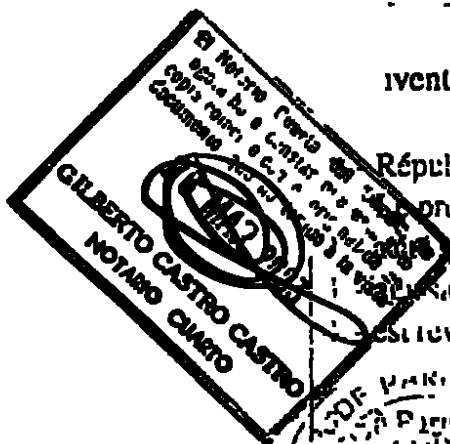
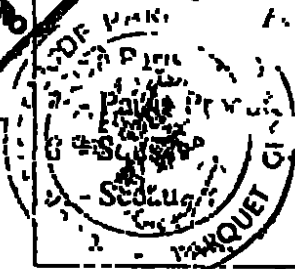
CERTIFICATION COMPANIES	CERTIFICACION SOCIEDADES
The undersigned Jean-François SELAUDOUX, certifies that the preceding signature reading Christian GELAIN is authentic, that the signer at present fill the position of Authorized Officer of AVENTIS PHARMA S.A., that he is empowered to grant this power, and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in FRANCE in accordance with the laws of FRANCE	El infrascrito Jean-François SELAUDOUX, certifica que la firma que antecede y dice Christian GELAIN es auténtica, que el signatario desempeña actualmente el cargo de AVENTIS PHARMA S.A., que tiene facultad para otorgar este poder, y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y esta organizada en FRANCE conforme a las Leyes de FRANCE
All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest	Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe
Signed in PARIS on this 23 day of July of 2001	Firmando en PARIS el 23 de 07 de 2001
Je soussigné M. Jean-François SELAUDOUX, Notaire à Paris, certifie la signature apposée ci-contre de <i>Monsieur Christian GELAIN.</i> Paris, le <i>23 juillet 2001.</i>	
	

Convention (du 10 Octobre 1961)

République Française

JEAN-FRANÇOIS SELAUDOUX
Notaire
M. GELAIN

1-30-01
Cour d'Appel
R. 9/2
signature

TRADUCCION OFICIAL NO 210820 de un documento escrito en FRANCES, el cual para su identificación se sella con el sello de MARIA EUGENIA SANINT, Traductora según Resolución No 4118 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por AVENTIS PHARMA S.A. a favor de GUSTAVO HOLLMAN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEIVA

Firmado por (Firma ilegible)

Christian GELAIN
Funcionario Autorizado

El suscrito, Abogado Jean Francois SELAUDOUX, Notario asociado en París, certifica materialmente la firma del Sr. Christian GELAIN puesta anteriormente

(Firma ilegible)

Sello en relieve del Notario
París, 23 de julio de 2001

EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES da fe de que el presente certificado de firma fue efectuado de acuerdo con la ley francesa.

Por el Ministro y por delegación:

(Firma ilegible)

Agnès BEDIN
Sello del Ministerio
28 de julio de 1998

LEGALIZACIONES

escritas en FRANCES, al pie de una CERTIFICACIÓN DE SOCIEDADES, escrita en ESPAÑOL

El suscrito, Abogado Jean Francois SELAUDOUX, Notario asociado en París, certifica materialmente la firma del Sr Christian GELAIN puesta anteriormente

(Firma ilegible)

Sello en relieve del Notario
París, 23 de julio de 2001

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)



[Handwritten signature]

117

1- República Francesa
El presente documento público

- 2- fue firmado por (ilegible)
- 3- quien actúa en calidad de Notario
- 4- está revestido del sello de su despacho

CERTIFICA

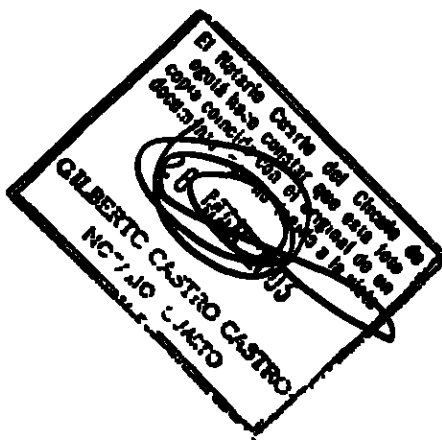
- 5- en París
- 6- el 30/7/2001
- 7- por el Procurador General agregado al tribunal de primera instancia
- 8- bajo el No (ilegible)
- 9- sello Firma. (Ilegible)

Sello del Procurador General agregado al tribunal de primera instancia

Handwritten signature

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
161933
Monsieur Benoit
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESUPE
LAS FUNCIONES IMPORTE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 AUG 22 A 11 13
DE LEGALIZACION
SALA DE BOGOTA



(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
11 avril 2002 (11.04.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/28346 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K (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/FR01/03022 (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW
- (22) Date de dépôt international : 1 octobre 2001 (01.10.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 00/12646 4 octobre 2000 (04.10.2000) FR (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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) : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR], 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR).
- (72) Inventeurs, et
- (73) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PIOT-GROSJEAN, Odile [FR/FR], 12 rue Guy Moquet, F-94600 CHOISY LE ROI (FR) PICAUT, Philippe [FR/FR], 81 rue Boucicaut, F-92260 FONTENAY AUX ROSES (FR). PETITET, François [FR/FR], 9 rue Grand-jean, F-94000 CRETEIL (FR).
- Publiée : sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- 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: ASSOCIATION OF THE CB1 RECEPTOR ANTAGONIST AND A SIBUTRAMIN, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND USE THEREOF FOR TREATING OBESITY

(54) Titre : ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET DE SIBUTRAMINE, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE

(57) Abstract: The invention concerns the association of the CB1 receptor antagonist and a sibutramin, pharmaceutical compositions containing same and use thereof for treating obesity

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et de sibutramine, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour le traitement de l'obésité

WO 02/28346 A2

**ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET DE
SIBUTRAMINE, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES
CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE
L'OBESITE**

5 La présente invention concerne l'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et de sibutramine, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour le traitement de l'obésité

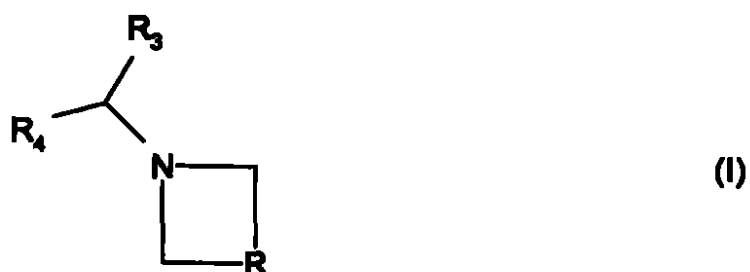
Les antagonistes du récepteur CB1 sont connus pour leur action sur la prise alimentaire et leur utilisation comme anorexigène (G COLOMBO et coll , Life
10 Sciences, 63 (8), 113-117 (1998), J SIAMAND et coll , Behavioural Pharmacol , 9, 179-181 (1998))

La sibutramine (BTS 54524, N-{1-[1-(4-chlorophényl)cyclobutyl]-3-méthylbutyl}-N,N-diméthylamine, Meridia[®], Réductil[®]), son hydrate et ses sels pharmaceutiquement acceptables et notamment son chlorhydrate diminue la prise
15 alimentaire et est utile pour le traitement de l'obésité (WO90/061110, D H RYAN et coll , Obesity Research, 3 (4), 553 (1995), H C JACKSON et coll , British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997), G FANGHANEL et Coll , Inter J Obes , 24 (2), 144 (2000), G A BRAY et coll , Obes Res , 7 (2) 189 (1999))

Il a maintenant été trouvé que l'association de sibutramine, son hydrate et ses sels
20 pharmaceutiquement acceptables et d'un antagoniste du récepteur CB1 présente un effet de synergie dans la réduction de la consommation alimentaire et est donc utile dans le traitement de l'obésité

L'association peut également contenir plusieurs antagonistes du récepteur CB1

Parmi les antagonistes CB1, on peut notamment utiliser les dérivés d'azetidine décrits
25 dans WO 00/15609, WO 01/64633, WO 01/64634 de formule



dans laquelle

soit R représente une chaîne (A), (B) et



5 R_1 représente un radical méthyle ou éthyle,

R_2 représente soit un aromatique choisi parmi phenyle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, $-\text{CO-alk}$, hydroxy, $-\text{COOR}_3$, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, $-\text{NR}_4\text{R}_7$, $-\text{CO-NH-NR}_4\text{R}_7$, $-\text{N(alk)COOR}_8$, cyano, $-\text{CONHR}_9$, $-\text{CO-NR}_{10}\text{R}_{11}$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, $-\text{O-alk-NR}_{12}\text{R}_{13}$ ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, indolinyle, indolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, $-\text{COOR}_3$, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, $-\text{NR}_4\text{R}_7$, $-\text{CO-NH-NR}_4\text{R}_7$, cyano, $-\text{CONHR}_9$, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluoromethoxy, -CO-alk, cyano, -COOR₃, -CONR₁₀R₁₁, -CO-NH-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -alk-NR₆R₇, ou alkylthioalkyle, soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothuényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothuényle, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thuényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR₃, -CO-NH-NR₆R₇, -CONR₁₀R₁₁, -alk-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R_5 est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R_6 et R_7 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R_6 et R_7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaîons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CONHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

R_8 représente un radical alkyle,

R_9 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 chaîons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{10} et R_{11} 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
5 éventuellement substitué par un radical alkyle,

R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R_{12} et R_{13} 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
10 et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,
15

R_{16} et R_{17} 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,

20 soit R représente un radical CHR₁₈ et

R_{18} représente un radical -NHCOR₁₉ ou -N(R₂₀)-Y-R₂₁,

Y est CO ou SO₂,

R_4 et R_3 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par
25 un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle,

trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₂₂R₂₃,
 -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle,
 alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR₂₂R₂₃, soit un
 5 hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle,
 benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle,
 pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle,
 quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces
 hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle,
 alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk,
 10 -CO-NH-NR₂₄R₂₅, -CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,
 alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou
 hydroxyalkyle,

R₁₉ représente un radical -alk-SO₂-R₂₆, -alk-SO₂-CH=CH-R₂₆, Het₁ substitué par -SO₂-
 R₂₆ ou phényle substitué par -SO₂-R₂₆ ou -alk-SO₂-R₂₆.

15 R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₂₁ représente un radical phénylalkyle, Het₁ ou Ar₁,

R₂₂ et R₂₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical
 alkyle ou bien R₂₂ et R₂₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
 rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant
 20 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant
 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R₂₄ et R₂₅, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical
 alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien
 R₂₄ et R₂₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
 25 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 alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH₂,

R₂₆ représente un radical alkyle, Ar₁ ou Het₁,

Ar₁ représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant
 5 éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₂₇R₂₈, -CO-NH-NR₂₉R₃₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR₂₉R₃₀, -NR₂₉R₃₀, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents
 10 par un dioxyméthylène,

Het₁ représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃, les hétérocycles azotés étant
 15 éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R₂₇ et R₂₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₂₇ et R₂₈ 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
 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₂₉ et R₃₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₂₉ et R₃₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant
 25 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

soit R représente CHR_{31} et

R_{31} représente un radical $-\text{N}(\text{R}_{12})\text{R}_{33}$, $-\text{N}(\text{R}_{12})-\text{CO}-\text{R}_{33}$, $-\text{N}(\text{R}_{12})-\text{SO}_2\text{R}_{34}$.

R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi
phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par
5 un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle,
trifluorométhoxy, $-\text{CO}-\text{alk}$, cyano, $-\text{COOH}$, COOalk , $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$,
alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle,
alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, soit un hétéroaromatique choisi
parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle,
10 chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle,
isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-
tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non
substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle,
trifluorométhoxy, cyano, $-\text{COOH}$, COOalk , $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$,
15 $-\text{alk}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle,
alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle ,

R_{12} représente un radical $-\text{C}(\text{R}_{35})(\text{R}_{36})-\text{Het}_2$, $-\text{Het}_2$, $-\text{C}(\text{R}_{35})(\text{R}_{36})-\text{Ar}_2$, Ar_2 , cycloalkyle
ou norbornyle,

R_{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, $-\text{alk}-\text{COOalk}$,
20 $-\text{alk}-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, alcoxy, Ar_2 , Het_2 , $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$, $-\text{CH}_2\text{Het}_2$ ou alkyle
éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_{34} représente un radical hydroxyalkyle, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$,
alcoxy, Ar_2 , Het_2 , $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$, $-\text{CH}_2\text{Het}_2$ ou alkyle éventuellement substitué par un ou
plusieurs halogène,

R_{35} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₂R₂₃, alcoxyalkyle, Ar₂, Het₂, -CH₂Ar₂, -CH₂Het₂ ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_{36} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₂R₂₃, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R_{35} et R_{36} forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle 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 ou plusieurs alkyle,

Ar₂ représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₃₇R₃₈, -CO-NH-NR₃₉R₄₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, -alk-NR₃₉R₄₀, -NR₃₉R₄₀, alkylthioalkyle, formyle, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO₂NH₂, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het₂ représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R_{37} et R_{38} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{37} et R_{38} 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 ou plusieurs alkyle,

R_{39} et R_{40} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{39} et R_{40} 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

5 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

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 et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

10 les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables

Les dérivés d'azétidine préférés sont les suivants :

- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 15 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,
- 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 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,
- 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]azéti-
 5 dine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
 azétidine,
- 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
 lène]azétidine,
- 15 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
 azétidine,
- (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
 (phényl)méthyl]azétidine,
- (R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
 20 (phényl)méthyl]azétidine,
- (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
 (phényl)méthyl]azétidine,

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

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

5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonylméthylène]azétidine,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 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,
- 5 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,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 1-{{{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

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

5 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,

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

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

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

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

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

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

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

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-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,
- 5 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-difluoro-
10 phényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azetidine,
- (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]methylyl}-3-[(3,5-difluoro-
20 phényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(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,

5 (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-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

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

15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

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

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

20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]azétidine,

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

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyle)phényl]méthylène]azétidine,

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

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

1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

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

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

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

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

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

1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{ {3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl}
(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl](méthyl-
sulfonyl)méthylène}azétidine,
- 5 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azéti-
dine,
- 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphenyl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)
(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-
lène]azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsul-
fonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfo-
nyl)méthylène]azétidine,
- 15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfo-
nyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-
yl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonyl-
thiën-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthiën-5-yl)(méthyl-
sulfonyl)méthylène]azétidine,

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

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,

5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,

10 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,

15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,

20 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,

ester méthylique de l'acide 4-{{3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino)méthyl}-cyclohexanecarboxylique,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 20 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,

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

- ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,
- (RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,
- 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,
- 10 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide,
- 15 N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl})sulfamoyl]phényl]acétamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-3,4-difluorophénylsulfonamide,**
- 5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide,**
- N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide,**
- 10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}phénylsulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide,**
- 15 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-phényl)sulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-méthyl-4-fluorophénylsulfonamide,**
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide,**
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-méthyl-phénylsulfonamide,**

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-
(phénylméthyl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-sulfamoylphénylsulfonamide,
- 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide,
- (3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-
azétidin-3-yl}-amide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-
propionamide,
- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide,
- (5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-
3-yl}-amide,
- (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-
15 méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-
benzènesulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-
benzenesulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-
sulfonamide,

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-methyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-
- 15 méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthyl sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,

5 N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

15 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

20 (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

5 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique

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

15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-(RS)]azétidin-3-ol,

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

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

20 leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables des dérivés d'azétidine, peuvent être cités les sels suivants benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate,

méthanesulfonate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate

D'autres antagonistes CB1 utiles dans les associations selon l'invention sont par exemple les dérivés de pyrazole décrits dans EP576357, EP658546, EP656354, WO97/19063 et WO00/46209, les dérivés de benzothiophène et benzofuranne décrits dans WO96/02248, les arylsulfonamides décrits dans WO98/37061. En particulier, on peut citer les produits connus sous le code SR141716 et LY320135

L'effet de synergie de l'association de sibutramine et d'un antagoniste CB1 dans la prise alimentaire a été déterminé selon le protocole suivant

Des rats Zucker obèses Fa/fa âgés de 7 semaines et provenant de Iffa-Credo, France ont été utilisés dans cette étude. Les rats sont hébergés dans des cages individuelles et pesés tous les jours entre 8 et 10 heures le matin. La quantité de nourriture est également pesée chaque matin à la même heure. Cette nourriture (M20, Pietrement, France) est changée chaque jour et les rats y ont librement accès durant 24 heures. Pendant une semaine tous les rats sont traités par le véhicule (miglyol 812N et méthylcellulose 0,5%/polysorbate 80 0,2%) en deux administrations consécutives. A partir du 8ème jour les rats sont traités par le véhicule, l'antagoniste CB1 (1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine) ou la sibutramine par voie orale (voir table ci-dessous)

La sibutramine est mise en solution dans une solution de méthylcellulose 0,5%/polysorbate 80 0,2% et administrée à la dose de 3 mg/kg, l'antagoniste CB1 est mis en solution dans du miglyol 812N (Hüls, Allemagne) à la dose de 0,6 mg/kg, les deux produits sont administrés sous un volume de 1 ml/kg. Chaque groupe est constitué de 12 à 14 animaux. Les groupes suivants sont constitués et les animaux sont traités pendant cinq jours à raison de deux administrations consécutives chaque jour

GROUPE	Première administration	Deuxième administration
1 "groupe véhicule"	muglyol	methyleellulose 0,5 % / polysorbate 0,2%
2 "groupe sibutramine"	muglyol	sibutramine 3 mg/kg
3 "groupe antagoniste CB1"	antagoniste CB1 0,6mg/kg	methyleellulose 0,5 % / polysorbate 0,2%
4 "groupe association"	antagoniste CB1 0,6mg/kg	sibutramine 3 mg/kg

Chaque jour, la consommation alimentaire de chaque animal est mesurée. Les résultats sont exprimés en quantité moyenne de nourriture consommée durant les 5 jours de traitement. Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Traitement	Consommation alimentaire durant les 5 jours de traitement (g)
Véhicules	25,52 ± 0,30
sibutramine 3 mg/kg	24,60 ± 0,32*
antagoniste CB1 0,6 mg/kg	24,00 ± 0,24**
sibutramine (3 mg/kg) + antagoniste CB1 (0,6 mg/kg)	22,76 ± 0,02***

* p <0,05 ** p <0,01 *** p <0,0001

Les résultats démontrent que chez les animaux recevant l'association sibutramine et antagoniste CB1 la diminution de la consommation alimentaire est très supérieure a
5 celle des animaux traités soit par la sibutramine seule soit par l'antagoniste CB1 seul

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

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques
10 contenant l'association de sibutramine, son hydrate ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un antagoniste du récepteur CB1 à l'état pur ou avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmacologiquement acceptables et/ou éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif pour un usage soit
15 simultané, soit séparé, soit étalé dans le temps

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.

- 5 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.

- 10 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- 15 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.
- 20 La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile.
- 25 ou tout autre milieu stérile injectable.

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

Les compositions pharmaceutiques contiennent généralement 0,5 à 10 mg de sibutramine et 0,1 à 200 mg de l'antagoniste CB1

La présente invention concerne également la méthode de traitement de l'obésité qui consiste à administrer au patient une association selon l'invention soit simultanément
5 soit séparément soit de manière étalée dans le temps

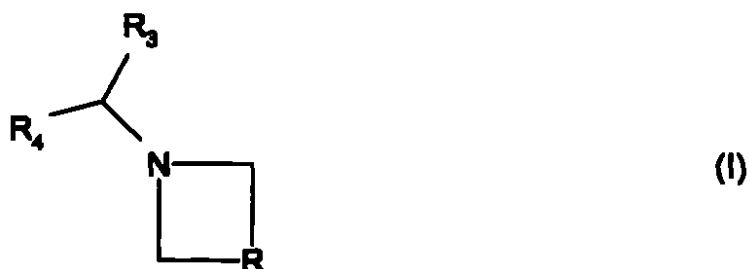
Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée, elles sont généralement de 1 à 15 mg par jour par voie orale pour un adulte de sibutramine et de 0,10 à 500 mg par jour par voie orale pour un adulte de l'antagoniste CB1

10 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 d'un antagoniste CB1 et de sibutramine, son hydrate ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables

2 - Association selon la revendication 1 pour laquelle l'antagoniste CB1 est un composé de formule



dans laquelle

soit R représente une chaîne (A), (B) et



10 R_1 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, -COOR₅, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfonyl, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, cyano, 15 -CONHR₉, -CO-NR₁₀R₁₁, alkylsulfonyl, hydroxyalkyle, -O-alk-NR₁₂R₁₃ ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényl, indolinyle, indolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyri-

dyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, -COOR₃, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyl, trifluorométhoxy, nitro, -NR₄R₇, -CO-NH-NR₄R₇, cyano, -CONHR₃, alkylsulfanyl, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR₃, -CONR₁₀R₁₁, -CO-NH-NR₄R₇, alkylsulfanyl, hydroxyalkyle, -alk-NR₄R₇ ou alkylthioalkyle, soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényl, furyl, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyl, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR₃, -CO-NH-NR₄R₇, -CONR₁₀R₁₁, -alk-NR₄R₇, alkylsulfanyl, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

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

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

R₈ représente un radical alkyle,

R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par $-\text{COOalk}$) 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,

R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{10} et R_{11} 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,

R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R_{12} et R_{13} 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, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NHalk}$, $-\text{CS-NHalk}$, $-\text{CO-alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou $-\text{COOalk}$,

R_{16} et R_{17} 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 $-\text{CO-alk}$,

soit R représente un radical CHR_{18} et

R_{18} représente un radical $-\text{NHCOR}_{19}$ ou $-\text{N(R}_{20})-\text{Y-R}_{21}$,

Y est CO ou SO₂,

R₄ et R₃, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₂₂R₂₃, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR₂₂R₂₃, soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, -CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R₁₉ représente un radical -alk-SO₂-R₂₆, -alk-SO₂-CH=CH-R₂₆, Het₁ substitué par -SO₂-R₂₆ ou phényle substitué par -SO₂-R₂₆ ou -alk-SO₂-R₂₆,

R₂₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₂₁ représente un radical phénylalkyle, Het₁ ou Ar₁,

R₂₂ et R₂₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₂₂ et R₂₃ 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 ou plusieurs alkyle,

R_{24} et R_{25} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R_{24} et R_{25} 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
 5 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH₂,

R_{26} représente un radical alkyle, Ar₁ ou Het₁,

Ar₁ représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces radicaux étant
 10 éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₂₇R₂₈, -CO-NH-NR₂₉R₃₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, -alk-NR₂₉R₃₀, -NR₂₉R₃₀, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents
 15 par un dioxyméthylène,

Het₁ représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃, les hétérocycles azotés étant
 20 éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R_{27} et R_{28} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{27} et R_{28} 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
 25 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{29} et R_{30} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R_{29}

et R_{30} 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, $-COalk$, $-COOalk$,
 5 $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, oxo, hydroxyalkyle, $-alk-O-alk$, $-CO-NH_2$,

soit R représente CHR_{31} , et

R_{31} représente un radical $-N(R_{32})R_{33}$, $-N(R_{32})-CO-R_{33}$, $-N(R_{32})-SO_2R_{34}$,

R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par
 10 un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CO-alk$, cyano, $-COOH$, $COOalk$, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$, soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle,
 15 chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-COOH$, $COOalk$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, $-CONR_{22}R_{23}$,
 20 $-alk-NR_{24}R_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle ,

R_{32} représente un radical $-C(R_{35})(R_{36})-Het_1$, $-Het_2$, $-C(R_{35})(R_{36})-Ar_2$, Ar_2 , cycloalkyle ou norbornyle,

R_{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, $-alk-COOalk$,
 25 $-alk-CONR_{22}R_{23}$, $-alk-NR_{22}R_{23}$, alcoxy, Ar_2 , Het_2 , $-CH_2Ar_2$, $-CH_2Het_2$ ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_{34} représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₂R₂₃, alcoxy, Ar₂, Het₂, -CH₂Ar₂, -CH₂Het₂ ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

5 R_{35} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₂R₂₃, alcoxyalkyle, Ar₂, Het₂, -CH₂Ar₂, -CH₂Het₂ ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_{36} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₂R₂₃, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

10 ou bien R_{35} et R_{36} forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaîons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

15 Ar₂ représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₃₇R₃₈, -CO-NH-NR₃₉R₄₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR₃₉R₄₀, -NR₃₉R₄₀, alkylthioalkyle, formyle, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO₂NH₂, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

20 Het₂ représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaîons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

25 R_{37} et R_{38} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{37} et R_{38} 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 ou plusieurs alkyle,

- 5 R_{39} et R_{40} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{39} et R_{40} 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 ou plusieurs alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- 10 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 et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables

- 15 3 - Association selon la revendication 2 pour laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 20 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,

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

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

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

5 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) phenyl]méthyl)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 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,

15 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,

20 1-((R)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phenyl]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,

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

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

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

- 1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 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,
- 10 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,
- 15 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,
- (R)-1-{{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (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,

- (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,
- 5 (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,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfonylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 dme,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène] azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyle)phényl]méthylène] azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 10 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- 15 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène] azétidine,
- 20 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thiën-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}
5 (méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

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

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

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

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

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
20

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthylène]azétidine,

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonyl-thiën-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-*isobutylaminocarbonyl*thiën-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 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,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,
- 20 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-*isobutyl*-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,
- N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,
- 5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,
- 10 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,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
- 20 (tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-methanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-methanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,

- ester méthylique de l'acide 4-{[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl}-cyclohexanecarboxylique,
- 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,
- 5 ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,
- 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,
- ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-
- 10 carbamique,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,
- N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 15 ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,
- 20 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,
- 4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

- 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényl]pipérazine,
- 5 ester tert-butylque de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl]phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,
- 10 (RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,
- 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,
- 15 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide,
- N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)phényl]acétamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide,
 5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-3,4-difluorophénylsulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide,
 10 N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide,
 15 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}phénylsulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide,
 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-
 20 phényl)sulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-4-fluorophénylesulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-quinol-8-ylesulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylesulfonamide,
- 5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-(phénylméthyl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-sulfamoylphénylesulfonamide,
- 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide,
- 10 (3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-propionamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide,
- 15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide,
- (5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- 20 (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluorobenzènesulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,

5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,

15 N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétudin-3-yl}-méthylsulfonamide,

N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétudin-3-yl}-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthyl sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,

N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}amine,

- 10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,

- 15 N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

- 20 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 5 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 10 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,
- 15 leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables
- 4 - Association selon la revendication 2 pour laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 20 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)méthyl sulfonyleméthyl-(RS)]azétidine
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables

- 5 - Association selon la revendication 1 dans laquelle l'antagoniste CB1 est le SR141716 ses hydrates et ses sels pharmaceutiquement acceptables ou le LY320135 et ses sels pharmaceutiquement acceptables
- 6 - Composition pharmaceutique contenant un antagoniste CB1 et la sibutramine, son hydrate ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables à l'état pur ou avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmacologiquement acceptables et/ou éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif
- 7 - Composition pharmaceutique selon la revendication 6 pour laquelle l'antagoniste CB1 de formule I telle définie dans la revendication 2
- 8 - Composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 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,
- 20 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,
 1-benzhydryl-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
 5 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
 1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(naph-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
 azétidine,
 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
 lène]azétidine,
 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
 15 azétidine,
 (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
 (phényl)méthyl]azétidine,
 (R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
 (phényl)méthyl]azétidine,
 20 (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
 (phényl)méthyl]azétidine,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 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,
- 5 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,
- 10 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,
- 15 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)phenyl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-{{{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

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

- (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,
- 5 (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-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

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,

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

1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

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

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

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

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

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

1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

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

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

- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,
- 5 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,
- 10 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-methanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,
- 15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
- 20 (2-éthyl-butyl)benzamide,
- ester méthylique de l'acide 4-{[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl}-cyclohexanecarboxylique,
- 2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 20 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]piperazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,

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

- ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,
- (RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,
- 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,
- 10 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidène)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphenylsulfonamide,
- 15 N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)phenyl]acétamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-difluorophénylsulfonamide,
- 5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide,
- N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide,
- 10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide,
- 15 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-phényl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-4-fluorophénylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-N-méthyl-
(phénylméthyl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétudin-3-yl}-3-sulfamoylphénylsulfonamide,
- 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-acétamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide,
- (3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-
azétudin-3-yl}-amide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-
propionamide,
- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide,
- (5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétudin-
3-yl}-amide,
- (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-
15 méthyl]-azétudin-3-yl}-amide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-3,5-difluoro-
benzènesulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétudin-3-yl}-3,5-difluoro-
benzenesulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétudin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-
sulfonamide,

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-
- 15 méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthyl sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,

5 N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-fluoro-phenyl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

15 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

20 (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

5 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables

9 - Composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants

15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]- (RS)]azétidin-3-ol,

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

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

20 leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables

10 - Composition pharmaceutique selon la revendication 6 dans laquelle l'antagoniste CB1 est le SR141716 ses hydrates et ses sels pharmaceutiquement acceptables ou le LY320135 et ses sels pharmaceutiquement acceptables

11 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendication 6 à 10 pour un usage simultané, sépare ou étalé dans le temps

12 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendication 6 à 11 contenant 0,5 à 10 mg de sibutramine et 0,1 à 200 mg de l'antagoniste CB1

ST 00028

BREVET D'INVENTION

**ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET DE
SIBUTRAMINE, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES
CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE
L'OBESITE**

AVENTIS PHARMA S A**ABREGE**

**La présente invention concerne l'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et de
sibutramine, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour
le traitement de l'obésité**

**(12) DEMANDA INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la propiedad intelectual oficina internacional	 PCT	
(43) Fecha de la publicación internacional 11 de abril de 2002 (11 04 2002)		(10) Número de publicación internacional WO 02/28346 A2
(51) Clasificación Internacional de las patentes A61K (21) Número de la demanda Internacional PCT/FR01/03022 (22) Fecha del depósito internacional 1 de octubre de 2001 (01 10 2001) (25) Idioma del depósito: francés (26) Idioma de la publicación: francés (30) Datos relativos a la prioridad 00/12646 4 de octubre 2000 (04 10 2000) FR (71) DepONENTE: AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR], 20 Ave-rue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventor: (73) Inventores/deponentes (para US únicamente) PIOT-GROSSEJAN, Odile (FR/FR); 12 Rue Guy Moquet, F-94600 CHOISY LE ROI (FR) PICAUT, Philippe (FR/FR), 81 rue Boucicaut, F-92260 FONTENAY ACUX ROSES (FR). FYITY, Francois (FR/FR); 9 rue Grand-Jean, F-94000 CRYEIL (FR)	(74) Mandatario: ROUSSEAU, Patrick, Aventis Pharma S.A., Dirección patentes, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR). (81) Estados designados (nacional) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO/CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW (84) Estados designados (regional) patentes ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Europea (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NT, PT, SE, TR), brevets OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publicada — sin reporte de investigación internacional, será publicada después de la recepción de este reporte En lo que concierne a los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas explicativas relativas a los códigos y abreviaturas", que figuran al principio de cada número ordinario de la gaceta del PCT	
(54) Título: ASOCIACIÓN DEL CB1 ANTAGONISTA RECEPTOR Y UN SIBUTRAMINA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LO CONTIENEN Y POR LO TANTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD (54) Título: ASOCIACIÓN DE UN ANTOGONISTA DEL RECEPTOR CB1 Y DE SIBUTRAMINA, LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD		
(57) Resumen. La invención corresponde a las asociación del CB1 receptor antagonista y a sibutramina, composiciones farmacéuticas que contienen el mismo y el uso por lo tanto para el tratamiento de la obesidad (57) abreviado. La presente invención corresponde a la asociación de un antagonista del receptor CB1 y de sibutramina, las composiciones farmacéuticas que la contienen y su uso para el tratamiento de la obesidad		

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 6684 de 1970

6

**ASOCIACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR CB1 Y DE
SIBUTRAMINA, LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS
CONTIENEN Y SU UTILIZACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA
OBESIDAD**

La presente invención concierne a la asociación de un antagonista del receptor CB1 y de sibutramina, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización para el tratamiento de la obesidad

Los antagonistas receptor CB1 se conocen por su acción sobre la toma alimentaria y su utilización como anorexígeno (G COLOMBO y colaboradores , Life Sciences, 63 (8), 113-117 (1998), J SIAMAND y coll , Behavioural Pharmacol , 9, 179-181 (1998))

La sibutramina (BTS 54524, N-{1-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metilbutil}-N,N-dimetilamina, Mendia[®] Reductil[®]), son hidrato y sus sales farmacéuticamente aceptables y principalmente su clorohidrato disminuyen la toma alimentaria y es útil para el tratamiento de la obesidad (W090/061110, D H RYAN y coll , Obesity Research, 3 (4), 553 (1995), H.C JACKSON y coll , British Journal of Pharmacology, 121 1758 (1997), G FANGHANEL y Coll., Inter J Obes , 24 (2), 144 (2000), G A BRAY y coll., Obes Res 7 (2) 189 (1999))

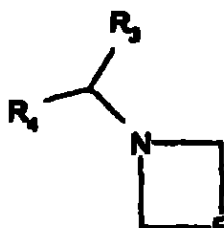
Se ha encontrado hoy en día que la asociación de sibutramina, su hidrato y sus sales farmacéuticamente aceptables y de un antagonista del receptor CB1 presentan un efecto de anergia en la reducción del consumo alimentario y por consiguiente es útil en el tratamiento de la obesidad.

La asociación puede igualmente contener varios antagonistas del receptor CB1

Entre los antagonistas CB 1, se pueden utilizar principalmente los derivados de acetidina descritos en WO 00/15609 WO 01/64633, WO 01/64634 de formula

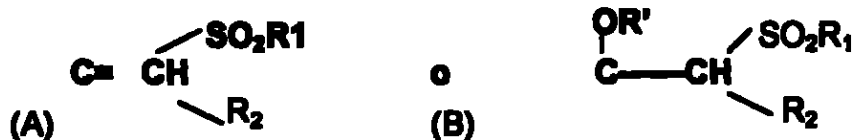
(I)

Clementa Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLES- FRANCES ESPAÑOL
RES MIN JUSTICIA 8684 de 1978

en la cual

sea R representa una cadena (A), (B) y



R_1 representa un radical metilo o etilo,

R_2 representa bien sea un aromático escogido entre el fenilo, naftilo o indenilo, estos aromáticos no han sido sustituidos o siendo sustituidos entonces por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, -CO-alk, hidroxí, -COOR₅, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, ciano, -CONHR₉, -CO-NR₁₆R₁₇, alquilsulfanilo, hidroxialquilo, -O-alk-NR₁₂R₁₃ o alquiltioalquilo sea un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromannilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, indolilo, indolilo, isocromannilo, isoquinolilo, piridilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tiazolilo, tienilo, ces heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, -COOR₅, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, nitro, -NR₆, -CO-NH-NR₆R₇, ciano, -CONHR₉, alquilsulfanilo, hidroxialquilo o alquiltioalquilo,

R_3 y R_4 , idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre el fenilo, naftilo o indenilo, estos aromáticos siendo no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CO-alk, ciano, -COOR₅, -CONR₁₆R₁₇, -CO-NH-NR₆R₇, alquilsulfanilo, hidroxialquilo, -alk-NR₆R₇ o alquiltioalquilo, sea un

Clemencia Paredes Trujada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL
 RES. SUP. JUSTICIA 6604 de 1978

heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromannilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, isocromannilo, isoquinolilo, pirrolilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tazolilo, tienilo, estos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CO-NH-NR}_6\text{R}_7$, $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{alk-NR}_6\text{R}_7$, alquilsulfanilo, hidroxi alquilo o alquiltioalquilo,

R_5 constituye un radical alquilo o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno,

R_6 y R_7 , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, $-\text{COOalk}$, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, $-\text{alk-O-alk}$, hidroxi alquilo o bien R_6 y R_7 forman en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado teniendo entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre el oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NHalk}$, $-\text{CS-NHalk}$, $-\text{CO-alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$, oxo, hidroxi alquilo, $-\text{alk-O-alk}$, $-\text{CO-NH}_2$,

R_8 representa un radical alquilo,

R_9 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilo sustituido por dialquilamino, fenilo, cicloalquilo (eventualmente sustituido por $-\text{COOalk}$) o un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente uno o más heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R_{10} y R_{11} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{10} y R_{11} , forman en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contienen que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por un radical alquilo,

Clementia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. JEF. JUSTICIA 8894 de 1878
 8

R_{12} y R_{13} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo o bien R_{12} y R_{13} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por un radical alquilo, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, $-CO-alk-NR_{14}R_{15}$, o un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones y conteniendo un heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

R_{14} y R_{15} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o $-COOalk$,

R_{16} y R_{17} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

R' representa un átomo de hidrógeno o un radical $-CO-alk$,

sea R representa un radical CHR_{18} y

R_{18} representa un radical $-NHCOR_{19}$ o $-N(R_{20})-Y-R_{21}$,

Y es CO o SO_2 ,

R_4 y R_3 , idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre fenilo, naftilo o indenilo, estos aromáticos siendo no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CO-alk$, ciano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alquilsulfanilo, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfínalalquilo, alquilsulfonalalquilo, hidroxialquilo, o $-alk-NR_{22}R_{23}$, soit un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromannilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, pirimidilo, furilo, imidazolilo, isocromannilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, -

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIC. JUSTICIA 6894 de 1978

CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₄R₂₅, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo o hidroxialquilo,

R₁₉ representa un radical -alk-SO₂-R₂₆, -alk-SO₂-CH=CH-R₂₆, Het, sustituido por -SO₂-R₂₆ o fenilo sustituido por -SO₂-R₂₆ o -alk-SO₂-R₂₆,

R₂₀ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R₂₁ representa un radical fenilalquilo, Het₁ o Ar₁,

R₂₂ y R₂₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₂₂ y R₂₃ forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R₂₄ y R₂₅, idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalk, cicloalquilo, alquicicloalquilo, -alk-O-alk o hidroxialquilo o bien R₂₄ y R₂₅ forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk o -CO-NH₂,

R₂₆ representa un radical alquilo, Ar₁, o Het₁,

Ar₁, representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos radicales siendo eventualmente sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₂₇R₂₈, -CO-NH-NR₂₉R₃₀, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, -alk-NR₂₉R₃₀, -NR₂₉R₃₀, alquiltioalquilo, formilo, hidroxí, hidroxialquilo, Hy, -O-alk-NH-cicloalquilo OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes por un dioximetileno,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8094 de 1970
 6

Het₁, representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que contiene entre 3 a 10 eslabones y conteniendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxil, OCF₃ o CF₃, los heterociclos nitrogenados estando eventualmente bajo su forma N-oxidado,

R₂₇ y R₂₈, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₂₇ y R₂₈ forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R₂₉ y R₃₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalk, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alk-O-alk, hidroxialquilo o bien R₂₉ y R₃₀ forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

sea R representa CHR₃₁, y

R₃₁, representa un radical -N(R₃₂)R₃₃, -N(R₃₂)-CO-R₃₃, -N(R₃₂)-SO₂R₃₄,

R₄ y R₅, idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre fenilo, naftilo y indenilo, estos aromáticos siendo no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CO-alk, ciano, -COOH, COOalk, -CONR₂₂R₂₃, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanialquilo, alquilsulfinialquilo, alquilsulfonialquilo, hidroxialquilo o -alk-NR₇R₈, soit un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromannilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, imidazolilo, isocromannilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, triazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 6894 de 1978

6

alquilo, alcoxi, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{COOH}$, COOalk , $-\text{CO-NH-NR}_{24}$, $-\text{CONR}_{25}$, $-\text{alk-NR}_{24}\text{R}_{25}$ alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo o hidroxialquilo,

R_{32} representa un radical $-\text{C}(\text{R}_{35})(\text{R}_{36})\text{-Het}_2$, $-\text{C}(\text{R}_{35})(\text{R}_{36})\text{-Ar}_2$, cicloalquilo o norbomilo,

R_{33} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk-NR}_{22}\text{R}_{23}$, alcoxi, Ar_2 , Het_2 , $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$, $-\text{CH}_2\text{Het}_2$, o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógenos,

R_{34} representa un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk-NR}_{22}\text{R}_{23}$, alcoxi, Ar_2 , Het_2 , $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$, $-\text{CH}_2\text{Het}_2$ o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógenos,

R_{35} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk-NR}_{22}\text{R}_{23}$, alcoxi, Ar_2 , Het_2 , $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$, $-\text{CH}_2\text{Het}_2$, o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógenos,

R_{36} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_{22}\text{R}_{23}$ y, $-\text{alk-NR}_{22}\text{R}_{23}$, alcoxi, alquilo o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógenos,

o bien R_{35} y R_{36} forman juntos con el átomo de carbono al cual ellos están unidos un ciclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar_2 representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos diferentes radicales siendo eventualmente sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, $-\text{CO-alk}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}_{37}\text{R}_{38}$, $-\text{CO-NH-NR}_{39}\text{R}_{40}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, $-\text{alk-NR}_{39}\text{R}_{40}$, $-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$, alquiltioalquilo, formilo, CF_3 , OCF_3 , Het , $-\text{O-alk-NH-cicloalquilo}$, SO_2NH_2 , hidroxil, hidroxialquilo $-\text{NHCOalk}$, NHCOOalk o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8894 de 1978

3

Het₂ representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que contiene entre 3 a 10 eslabones y conteniendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbomilo, oxo, hidroxilo, los heterociclos nitrogenados estando eventualmente bajo su forma N-oxidada,

R₃₇ y R₃₈, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₃₇ y R₃₈ forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R₃₉ y R₄₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₃₉ y R₄₀ forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

alq representa un radical alquilo o alquileo,

los radicales y porciones alquilo y alquileo y los radicales y porciones alcoxi se encuentran en cadena recta o ramificada y contienen 1 a 6 átomos de carbono y los radicales cicloalquilo contienen 3 a 10 átomos de carbono,

Los isómeros ópticos de estos compuestos y sus sales con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables

Los derivados de acetidina preferidos son los siguientes

1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-metilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. DIR. JUSTICIA 6894 de 1978
 6

1-benzhidril-3-[(3-clorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3,5-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(2,5-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(2,3-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3-fluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3-bromofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3-yodofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(3-trifluorometoxifenil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(3-trifluorometilfenil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3,5-dibromofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3-metoxicarbonilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3-cianfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(3-carbamoilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(nafta-1-yl)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 0694 de 1970

C

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno] acetidina,

1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-metilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-1-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]acetidina,

(R)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-1-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]acetidina,

(S)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-1-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]acetidina,

1-[bis(4-trifluorometoxifenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno] acetidina,

1-[bis(4-trifluorometilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno] acetidina,

1-[bis(4-clorofenil) metil]3-[[3,5-bis(trifluorometil) fenil]metil]sulfonil]metileno} acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)(2,4-diclorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metileno)thiisulfonil]metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)(2,4-diclorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(2,4-diclorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]

Clementa Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 8884 de 1978

8

acetidina,

(RS)-1-((4-clorofenil)[4-(pyn-oliddyimetil)fenil]méthyl)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-((4-clorofenil)[4-(pirrolidilmetil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-((4-clorofenil)[4-(pirrolidilmetil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(3,3-dimetil-piperidin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(3,3-dimetil-piperidin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(3,3-dimetil-piperidin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(triomorfolin-4-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(triomorfolin-4-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(triomorfolin-4-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(N-etil-N-ciclohexil-aminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 0094 de 1970

76

1 - {(R)-(4-clorofenil)[4-(N-etil-N-ciclohexil-aminometil)fenil]metil} -3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(N-etil-N-ciclohexil-aminometil)fenil]metil} -3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil){4-[(4-etoxicarbonilpiperaznil)metil]fenil}metil} -3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil){4-[(4-etoxicarbonilpiperaznil)metil]fenil}metil} -3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil){4-[(4-etoxicarbonilpiperaznil)metil]fenil}metil} -3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(N-ciclopropil-N-propil-aminometil)fenil]metil}-3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(N-ciclopropil-N-propil-aminometil)fenil]metil}-3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(N-ciclopropil-N-propil-aminometil)fenil]metil}-3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(disopropilaminometil)fenil]metil}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(disopropilaminometil)fenil]metil}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(disopropilaminometil)fenil]metil}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES, FRANCÉS, ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8884 de 1978

8

1-(((RS)-(4-clorofenil){4-[bis-(2-metoxietil)aminometil]fenil}metil})-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-(((R)-(4-clorofenil){4-[bis-(2-metoxietil)aminometil]fenil}metil})-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-(((S)-(4-clorofenil){4-[bis-(2-metoxietil)aminometil]fenil}metil})-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1 - {(RS)-(4-clorofenil)[4-(di-n-propilaminometil)fenil]metil} -3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(di-n-propilaminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(di-n-propilaminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(piperidin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(piperidin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(piperidin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1 - {(RS)-(4-clorofenil)[4-(4-metil-piperazin-1 -yl-metil)fenil]metil} -3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRABAJADORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 6884 de 1978

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(4-metil-piperazin-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(4-metil-piperazin-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(morfolina-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(morfolina-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(morfolina-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(dietilaminometil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(dietilaminometil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(dietilaminometil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(piperazin-2-one-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(piperazin-2-one-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(piperazin-2-one-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6094 de 1978

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(imidazol-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(imidazol-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(imidazol-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1 - [(4-clorofenil)[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(N-etilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(N-etilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(N-etilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-carbamoilfenil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-carbamoilfenil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-carbamoilfenil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8894 de 1978

- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-benzhidril-3-[(3-metilsulfanilmetil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-benzhidril-3-[(3-metilsulfanilmetil)fenil](metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-cianfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-carbamoilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-metoxifenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-hidroxifenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(3-pirrolidilfenil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-hidroximetilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)[3-(N-piperidilcarbamoil)fenil]metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(3-trifluorometilsulfanilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(2-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- (RS)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 6604 de 1978
 8

(R)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)
metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(etilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-[N-(4-metilpiperazinil)carbamoil]fenil)(metilsulfonil)metileno]
acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-(2,2-dimetilcarbohidrazido)fenil)(metilsulfonil)metileno]
acetidina

1-[bis(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(p-tolil)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

1-[(4-clorofenil)(4-hidroximetilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-metilammofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
RES MIN JUSTICIA 8694 de 1978

C

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(2-metoxycarboniltien-5-yl)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-hidroxi-3-[(metilsulfonil)(2-metoxycarboniltien-5-yl)metil]acetidina-
(RS),

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(2-isobutylaminocarboniltien-5-yl)(metilsulfonil)metileno] acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-metoxycarbonilfenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina-3-ol,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)piridin-4-yl)metil-(RS)]acetidina-3-ol,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)piridin-3-yl)metil-(RS)]acetidina-3-ol,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(3-morfolina-4-yl-
propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(3-
dimetilaminopropil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-pirrolidm-1-yl-
etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-dimetilammo-1-metil-
etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-piperidin-1-yl-
benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-isobutil-benzamida,

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
RES. MIN JUSTICIA 6694 de 1978

K

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(3-imidazol-1-yl-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-dimetilamino-etil)benzamida,

N^o-metil-hidracida del ácido 3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)benzoico,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-morfolina-4-yl-etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(1-etil-pirrolidin-2-ylmetil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2,2-dimetil-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-ciclohexilmetilbenzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-ciclopropilmetilbenzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-metil-butil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-fenil-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(tetrahydro-furan-2-ylmetil)benzamida,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. LIN. JUSTICIA 8684 de 1970


3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2,2-difenil-etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-etil-butil)benzamida,

ester metílico del ácido 4-({3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)benzoylamino}metil)-ciclohexanocarboxílico,

2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-etanol,

ester tert-butílico del ácido (2-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-2-oxo-etil)carbámico,

1-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-2-metilamino-etanol,

tert-butílico del ácido (2-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-2-oxo-etil)N-metil-carbámico,

N-metilamida del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperacina-1-carboxílico,

N-metilamida del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperacina-1-carboxílico,

ester de metil del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazina-1-carboxílico,

1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]-4-isobutil-piperacina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 8894 de 1978

1-[3-(1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil]fenil]-4-etil-piperacina,

4-acetil 1-[3-(1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-ylidena)-metanosulfonil-metil]fenil]piperacina,

1 - {4-[3-(1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil]fenil]piperazin-1-yl} -2-dimetilamino-etanoa,

1 -[3-(1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil]fenil]piperazina,

ester de tert butílico del ácido 4-[3-(1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil]fenil]piperazina-1-carboxílico,

1-[bis(4-metoxycarbonilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

3-acetoxi-1-[bis(4-metoxycarbonilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina,

(RS)-4-[4-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)metanosulfonil-metileno]acetidin-1-yl}metil)benzil]morfolina,

4-(4-{3-[(1-benzhidril-acetidin-3-ylidene)metanosulfonil-metil]fenoxi}butil)morfolina,

4-(4-{3-[(1-benzhidril-acetidin-3-ylidene)metanosulfonil-metil]fenoxi}-propil)morfolina,

N- {1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} -tien-2-yl-sulfonamida,

N- {1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} -4-metoxifenilsulfonamida,

N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} sulfamoyl)fenil]acetamida,

N- {1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} -4-metilfenilsulfonamida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES 131H JUSTICIA 0004 de 1970

8

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,4-dimetoxifenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-fluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,4-diclorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-cyanofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-2,5-dimetoxifenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-trifluorometilfenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-nafta-2-yl-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-nafta-1-yl-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,4-difluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-1-metil-1-H-imidazol-4-yl-sulfonamida,
 N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}sulfamoyl)-2-clorofenil]acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}pirida-3-yl-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-4-fluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}fenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-(fenilmetil)sulfonamida,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8084 de 1978

N- {1 -[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,5-difluorofenilsulfonamida,

N- {1 -[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}pirida-2-ylsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pirrolidin-1-yl-fenil)sulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-metil-4-fluorofenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-metil-qumol-8-ylsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-metil-fenilsulfonamida,

N- {1 -[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} -N-metil-(fenilmetil)sulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-sulfamoylfenilsulfonamida,

2-benzenosulfonil-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-acetamida,

N- {1 -[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl} -2-(tolueno-4-sulfonil)-acetamida,

(3-cloro-4-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxi)- {1 -[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl} -amida,

N- {1 -[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl} -3-(2-fenil-etilenosulfonil)-propionamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-4-metilsulfonil-benzamida,

N- {1 -[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl} -4-metanosulfonil-benzamida,

(5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxi)- {1 -[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-amida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES FRANCES ESPANOL
 RES. MIN JUSTICIA 6894 de 1978

8

(5-metilsulfonil-3-metil-4-vinil-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-amida,

(RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-yl-metil]-acetidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenosulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-yl-metil]-acetidin-3-yl}-3,5-difluor-benzenesulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-yl}-N-(6-cloropirida-2-yl)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(6-ethylpirida-2-yl)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-pirida-3-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(1-óxido-pirida-3-yl)-metilsulfonamida,

N-(1R,2S,4S)-bíciclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-metilsulfonamida,

N-(1R,2R,4S)-bíciclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)- metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(tiazol-2-yl)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 6684 de 1978

N- {1 -[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl} -N-(3-hidroxifenil)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3-hidroximetil-fenil)-metilsulfonamida,
 N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etilo,
 N- {1 -[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(1 -isobutil-piperido-4-yl)-metilsulfonamida,
 N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}amino,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzil)amino,
 N- {1 -[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} -N-(3,5-difluorobenzil)metilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(pirida-3-yl-metil)- metilsulfonamida,
 N-{1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,
 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-3-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-etilsulfonamida,
 (R)-N- {1 -[(4-clorofenil)-pirida-3-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-etilsulfonamida,
 (S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-3-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,
 (RS)-N- {1 -[(4-clorofenil)-pirida-4-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-etilsulfonamida,
 (R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-4-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,
 (S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-4-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,
 (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-
 metilsulfonamida,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978


(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-etilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-benzylsulfonamida,

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido mineral u orgánico

Particularmente se prefieren los derivados de la acetidina

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonyl)metil-(RS)]acetidin-3-ol,

3-acetoxi-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonyl)metil]metil sulfonilmetil-(RS)]acetidina

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonyl)metileno]acetidina,

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido mineral u orgánico

Como ejemplo de las sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de acetidina, pueden ser citadas las siguientes sales benzonosulfonato, bromhidrato, clorhidrato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, isetonato, maleato, metanosulfonato, metileno-bis-p-oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinaceato y p-toluenosulfonato

Otros antagonistas CBI útiles para la asociación según la invención son por ejemplo los derivados del pirazole descritos en EP576357, EP658546, EP656354, W097/19063 y W000/46209, los derivados de benzotiofeno y benzofurano descritos en W096/02248, las arilsulfonamidas descritas

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978



en W098/37061 En particular, se pueden citar los productos conocidos bajo el código SR141716 y LY320135

El efecto de la sinergia por la asociación de sibutramina y de un antagonista CB1 en la dieta alimenticia son determinados según el siguiente protocolo

Las Ratas Zucker obesas Fa/fa de 7 semanas de edad y provenientes de Iffa-Credo, Francia fueron utilizadas para este estudio Las ratas fueron alojadas en jaulas individuales y fueron pesadas todos los días entre las 8 y 10 de la mañana. La cantidad de alimento fue igualmente pesado cada mañana a la misma hora. La Alimentacion (M20, Piètrement, Francia) fue cambiada cada hora y las ratas tuvieron libre acceso durante las 24 horas

Durante una semana todas las ratas fueron tratadas por el vehículo (mighol 812N y metilcelulosa 0,5%/polisorbato 80 0,2%) en dos administraciones consecutivas A partir de la octava hora las ratas fueron tratadas por el vehículo, el antagonista CB1 (1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]azetidina) o la sibutramina por vía oral (ver tabla a continuación)

La sibutramina fue puesta en una solución de metilcelulosa 0,5%/polisorbato 80 0,2% y administrada en dosis de 3 mg/kg, el antagonista CB1 fue puesto en solución de mighol 812N (Höls, Alemania) en dosis de 0,6 mg/kg, los dos productos fueron administrados en un volumen de ml/kg. Cada grupo estaba constituido de 12 a 14 animales Los siguientes grupos fueron constituidos y los animales fueron tratados durante cinco horas a razón de dos administraciones consecutivas cada hora.

GRUPO	Primera administración	Segunda administracion
1 " grupo vehiculo"	Mighol	Metilcelulosa 0 5%/polisorbato 0 2%
2 "grupo sibutramina"	Mighol	Sibutramina 3mg/kg
3 "grupo antagonista CB1"	Antagonista CB1 0,6 mg/kg	Metilcelulosa 0 5%/polisorbato 0 2%

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLES FRANCES ESPAÑOL
RES. 21ª JUSTICIA CEMA 22 1978

4 "grupo asociación"	Antagonista CB1 0,6 mg/kg	Sibutramina 3mg/kg
-------------------------	------------------------------	--------------------

Cada día, el consumo alimenticio de cada animal fue medido. Los resultados son expresados en la cantidad promedio de comida consumida durante las 5 horas del tratamiento. Los resultados obtenidos son mencionados en la siguiente tabla.

Tratamiento	Consumo alimenticio durante las 5 horas del tratamiento (g)
Vehículos	25,52 ±0,30
Sibutramina 3 mg/kg	24,60 ± 0,32*
Antagonista CB1 0,6 mg/kg	24,00 ± 0,24**
sibutramina (3 mg/kg) + antagonista CB1 (0,6 mg/kg)	22,76 ± 0,02***

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,0001

los resultados demuestran que entre los animales que reciben la asociación sibutramina y antagonista CB 1, la disminución es superior a la de los animales tratados por la sibutramina sola o bien sea por solo el antagonista CB1.

Los compuestos de la asociación pueden ser empleados por vía oral, parenteral, transdermal o rectal, bien sea simultáneamente o separadamente en forma extendida en el tiempo.

La presente invención concierne igualmente a las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación de sibutramina, su hidrato o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de un antagonista del receptor CB1 en estado puro con uno o varios diluyentes y/o adyuvantes compatibles y farmacológicamente aceptables y/o eventualmente en asociación avec otro producto farmacéuticamente compatible y fisiológicamente activo para una utilización bien sea simultánea, bien sea separada, es decir extendida en el tiempo.

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6604 de 1978

[Handwritten signature]

Como compuestos sólidos para la administración oral, pueden ser utilizados los comprimidos, píldoras en polvo (capsulas de gelatina, infusiones) o granulados. En estos compuestos, los principios activos se encuentran mezclados a uno o varios diluyentes inertes, tales como el almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo corriente de argón.

Estos compuestos pueden igualmente comprender otras sustancias diferentes a los diluyentes, como por ejemplo uno o varios lubricantes tales como el estearato de magnesio o el talco, un colorante, una capa (gragea) o un barniz.

Como compuestos líquidos para la administración oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes o elixirs farmacéuticamente aceptables que contengan diluyentes inertes tales como el agua, etanol, glicerol, los aceites vegetales o el aceite de parafina. Estos compuestos pueden comprender sustancias diferentes a los diluyentes, como por ejemplo los productos humedecedores, edulcorantes, espesantes, aromatizantes y estabilizantes. Los compuestos estériles para administración parenteral pueden ser de preferencia soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como solventes o vehículo, se pueden emplear el agua, el propilenglicol, un polietilenglicol, los aceites vegetales, en particular el aceite de oliva, los orgánicos inyectables, por ejemplo el oleato de etilo u otros solventes orgánicos convenientes. Estos compuestos pueden igualmente contener adyuvantes, en particular agentes humedecedores, isotónicos, emulsificantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización se puede efectuar de diversas formas, por ejemplo por filtración aceptizante, incorporando al compuesto agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. Ellos pueden ser igualmente preparados en forma de compuestos sólidos estériles que pueden ser disueltos en el momento de su uso en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para la administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen además del producto activo, excipientes tales como la manteca de cacao, gliceridos, semisintéticos o de polietilenglicoles.

Los compuestos farmacéuticos que contienen generalmente 0,5 a 10 mg de sibutramina y 0,1 a 200 mg del antagonista CB1

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6884 de 1978


La presente invención concierne igualmente al método de tratamiento de la obesidad que consiste en administrar al paciente una asociación según la invención, bien sea simultáneamente o por separado o sea de manera extendida en el tiempo

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamientos y de la vía de administración utilizada, ellas son generalmente de 1 à 15 mg por día por vía oral para un adulto y de sibutramina y de 0,10 à 500 mg por día por vía oral para un adulto del antagonista CB1

De manera general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, el peso y de todos los factores propios del paciente por tratar

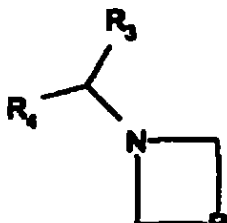
Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8696 de 1978

8

REINVINDICACIONES

1 - Association d'un antagonista CB1 y de sibutramina, su hidrato o una de las sales farmacéuticamente aceptables

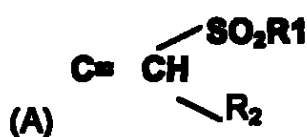
2 - asociación según la reivindicación 1 para la cual el antagonista CB1 constituye un compuesto de formula.



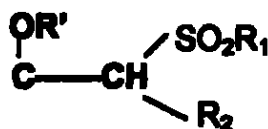
(I)

en la cual

sea R representa una cadena (A), (B) y



o (B)



R₁ representa un radical metilo o etilo,

R₂ representa bien sea un aromático escogido entre el fenilo, naftilo o indenilo, estos aromáticos no han sido substituidos o siendo substituidos entonces por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, -CO-alk, hidroxi, -COOR₅, formilo, trifluorometilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, ciano, -CONHR₉, -CO-NR₁₀R₁₁, alquilsulfanilo, hidroxialquilo, -O-alk-NR₁₂R₁₃ o alquiltioalquilo sea un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromannilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, indolmilo, indolilo, isocromannilo, isoquinolilo, piridilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tiazolilo, tienilo, ces heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, -COOR₅, trifluorometilo,

Clemente Paredes Tejeda
 TRABAJETORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 0694 de 1978
 8

trifluorometilsulfanilo, trifluorometoxi, nitro, $-NR_6$, $-CO-NH-NR_6R_7$, ciano, $-CONHR_9$, alquilsulfanilo, hidroxialquilo o alquiltioalquilo,

R_3 y R_4 , idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre el fenilo, naftilo o indenilo, estos aromáticos siendo no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CO-alk$, ciano, $-COOR_5$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-CO-NH-NR_6R_7$, alquilsulfanilo, hidroxialquilo, $-alk-NR_6R_7$ o alquiltioalquilo, sea un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromannilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, isocromannilo, isoquinolilo, pirrolilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo, tienilo, estos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-COOR_5$, $-CO-NH-NR_6R_7$, $CONR_{10}R_{11}$, $-alk-NR_6R_7$, alquilsulfanilo, hidroxialquilo o alquiltioalquilo,

R_5 constituye un radical alquilo o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno,

R_6 y R_7 , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, $-COOalk$, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, $-alk-O-alk$, hidroxialquilo o bien R_6 y R_7 forman en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o biciclico saturado o insaturado teniendo entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre el oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, $-CO-alk-NR_{14}R_{15}$, oxo, hidroxialquilo, $-alk-O-alk$, $-CO-NH_2$,

R_8 representa un radical alquilo,

R_9 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o alquilo sustituido por dialquilamino, fenilo, cicloalquilo (eventualmente sustituido por $-COOalk$) o un heterociclo mono o biciclico saturado o insaturado entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente uno o más heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 8804 de 1978
 8

R_{10} y R_{11} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{10} y R_{11} , forman en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por un radical alquilo,

R_{12} y R_{13} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo o bien R_{12} y R_{13} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por un radical alquilo, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, $-CO-alk-NR_{14}R_{15}$, o un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones y conteniendo un heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

R_{14} y R_{15} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o $-COOalk$,

R_{16} y R_{17} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

R' representa un átomo de hidrógeno o un radical $-CO-alk$,

sea R representa un radical CHR_{18} y

R_{18} representa un radical $-NHCOR_{19}$ o $-N(R_{20})-Y-R_{21}$,

Y es CO o SO_2 ,

R_4 y R_3 , idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre fenilo, naftilo e indenilo, estos aromáticos siendo no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6884 de 1978

8

alcoxi, formilo, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CO}-\text{alk}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquilsulfamilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamialquilo, alquilsulfinialquilo, alquilsulfonialquilo, hidroxialquilo, o $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, soit un hétéroaromatique escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromannilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, pirimidilo, furilo, imidazolilo, isocromannilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquilsulfamilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfamialquilo, alquilsulfinialquilo, alquilsulfonialquilo o hidroxialquilo,

R_{19} representa un radical $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}_{26}$, $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{26}$, Het, sustituido por $-\text{SO}_2-\text{R}_{26}$ o fenilo sustituido por $-\text{SO}_2-\text{R}_{26}$ o $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}_{26}$,

R_{20} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_{21} representa un radical fenilalquilo, Het, o Ar_1 ,

R_{22} y R_{23} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{22} y R_{23} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{24} y R_{25} , idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, $-\text{COOalk}$, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$ o hidroxialquilo o bien R_{24} y R_{25} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO}-\text{NHalk}$, $-\text{CS}-\text{NHalk}$, oxo, hidroxialquilo, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$ o $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

R_{26} representa un radical alquilo, Ar_1 , o Het,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFIC-AL INGLÉS-FRANCS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8694 de 1978

8

Ar_1 , representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos radicales siendo eventualmente sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, $-CO-alk$, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_{27}R_{28}$, $-CO-NH-NR_{29}R_{30}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, $-alk-NR_{29}R_{30}$, $-NR_{29}R_{30}$, alquiltoalquilo, formilo, hidroxilo, hidroxialquilo, Hy , $-O-alk-NH-cicloalquilo$, OCF_3 , CF_3 , $-NH-CO-alk$, $-SO_2NH_2$, $-NH-COCH_3$, $-NH-COOalk$, Het o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes por un dioximetileno,

Het_1 , representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que contiene entre 3 a 10 eslabones y conteniendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcocarbonilo, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 , los heterociclos nitrogenados estando eventualmente bajo su forma N-oxidado,

R_{27} y R_{28} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{27} y R_{28} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R_{29} y R_{30} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, $-COOalk$, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, $-alk-O-alk$, hidroxialquilo o bien R_{29} y R_{30} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, oxo, hidroxialquilo, $-alk-O-alk$, $-CO-NH_2$,

sea R representa CHR_{31} , y

R_{31} , representa un radical $-N(R_{32})R_{33}$, $-N(R_{32})-CO-R_{33}$, $-N(R_{32})-SO_2R_{34}$,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8094 de 1978

8

R_4 y R_3 , idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre fenilo, naftilo y indenilo, estos aromáticos siendo no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CO}-\text{alk}$, ciano, $-\text{COOH}$, COOalk , $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquilo o $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, soit un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromannilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, imidazolilo, isocromannilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{COOH}$, COOalk , $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}$, $-\text{CONR}_{25}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo o hidroxialquilo,

R_{32} representa un radical $-\text{C}(\text{R}_{35})(\text{R}_{36})-\text{Het}_2$, $-\text{C}(\text{R}_{35})(\text{R}_{36})-\text{Ar}_2$, cicloalquilo o norbomilo,

R_{33} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, alcoxi, Ar_2 , Het_2 , $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$, $-\text{CH}_2\text{Het}_2$, o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógenos,

R_{34} representa un radical hidroxialquilo, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, alcoxi, Ar_2 , Het_2 , $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$, $-\text{CH}_2\text{Het}_2$ o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógenos,

R_{35} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, alcoxialquilo, Ar_2 , Het_2 , $-\text{CH}_2\text{Ar}_2$, $-\text{CH}_2\text{Het}_2$, o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógenos,

R_{36} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$ y, $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, alcoxialquilo o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógenos,

o bien R_{35} y R_{36} forman juntos con el átomo de carbono al cual ellos están unidos un ciclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978
 8

heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar_2 representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos diferentes radicales siendo eventualmente sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, $-CO-alk$, ciano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_{37}R_{38}$, $-CO-NH-NR_{39}R_{40}$, alquilsulfamilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, $-alk-NR_{39}R_{40}$, $-NR_{39}R_{40}$, alquiltioalquilo, formilo, CF_3 , OCF_3 , Het, $-O-alk-NH-cicloalquilo$, SO_2NH_2 , hidroxilo, hidroxialquilo $-NHCOalk$, $NHCOOalk$ o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

Het₂ representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que contiene entre 3 a 10 eslabones y conteniendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo, oxo, hidroxilo, los heterociclos nitrogenados estando eventualmente bajo su forma N-oxidada,

R_{37} y R_{38} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{37} y R_{38} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{39} y R_{40} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{39} y R_{40} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que contiene entre 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

alq representa un radical alquilo o alquilenilo,

los radicales y porciones alquilo y alquilenilo y los radicales y porciones alcoxi se encuentran en cadena recta o ramificada y contienen 1 a 6 átomos de carbono y los radicales cicloalquilo contienen 3 a 10 átomos de carbono,

Clementa Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6894 de 1970

6

Los isómeros ópticos de estos compuestos y sus sales con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables

3- asociación según la reivindicación 2 por la cual el compuesto de fórmula (I) son escogidos entre los siguientes compuestos

1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-metilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-clorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3,5-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(2,5-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(2,3-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-fluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-bromofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-yodofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(3-trifluorometilfenil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(3-trifluorometilfenil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)(metilsulfonil)metileno] acetidina

Clementa Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL IDIOMAS FRANCÉS - ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 0004 de 1970

8

1- benzhidril -3-[(3,5-dibromofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1- benzhidril -3-[(3-metoxycarbonilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-benzhidril-3-[(3-cianfenil)(metilsulfonil) metileno]acetidma,

1-benzhidril-3-[(3-carbamoilfenil)(metilsulfonil) metileno]acetidma,

1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(nafta-1-yl)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidma,

1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidma,

1-[bis(4-metilfenil)méthyl]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidma,

(RS)-3-[(3,5-difluorofenil)(méthylsulfonyl)metileno]-1-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]]acetidine,

(R)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-1-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]acetidma,

(S)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-1-[(4-metoxifenil)(fenil)metil] acetidma,

1-[bis(4-trifluorometoxifenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-[bis(4-trifluorometilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidma,

1-[bis(4-clorofenil) metil]3-[[3,5-bis(trifluorometil) fenil]metilsulfonil]metileno} acetidma,

RS)-1-[(4-clorofenil)(2,4-diclorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

(R)-1-[(4-clorofenil)(2,4-diclorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6604 de 1978

8

(S)-1-[(4-clorofenil)(2,4-diclorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(pirrolidylmetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(pirrolidylmetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(pirrolidylmetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(3,3-dimetil-piperidin-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(3,3-dimetil-piperidin-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(3,3-dimetil-piperidin-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(triorfolin-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 8894 de 1978

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(triomorfolm-4-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(triomorfolm-4-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(N-etil-N-ciclohexil-aminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(N-etil-N-ciclohexil-aminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(N-etil-N-ciclohexil-aminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-(((RS)-(4-clorofenil){4-[(4-etoxicarbonilperazinil)metil]fenil}metil))-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-(((R)-(4-clorofenil){4-[(4-etoxicarbonilpiperazinil)metil]fenil}metil))-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-(((S)-(4-clorofenil){4-[(4-etoxicarbonilpiperazinil)metil]fenil}metil))-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(N-ciclopropil-N-propil-aminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(N-ciclopropil-N-propil-aminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(N-ciclopropil-N-propil-aminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA-5094 de 1978

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(disopropilammometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(disopropilammometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(disopropilammometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-(((RS)-(4-clorofenil){4-[bis-(2-metoxietil)ammometil]fenil}metil))-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-(((R)-(4-clorofenil){4-[bis-(2-metoxietil)ammometil]fenil}metil))-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1 - (((S)-(4-clorofenil) {4-[bis-(2-metoxietil)ammometil]fenil} metil))-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(di-n-propilammometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(di-n-propilammometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(di-n-propilammometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(piperidin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(piperidin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clementina Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 0004 de 1978

8

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(piperidin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(4-metil-piperazin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(4-metil-piperazin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(4-metil-piperazin-1-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(morfolina-4-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(morfolina-4-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(morfolina-4-yl-metil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(dietilaminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((R)-(4-clorofenil)[4-(dietilaminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-((S)-(4-clorofenil)[4-(dietilaminometil)fenil]metil)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES MIN JUSTIA 8694 de 1978

8

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(piperazin-2-one-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(piperazin-2-one-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(piperazin-2-one-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(imidazol-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(imidazol-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(imidazol-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(N-etilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(N-etilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clementina Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978


(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(N-etilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-carbamoilfenil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-carbamoilfenil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-carbamoilfenil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-metilsulfanilmetil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-metilsulfanilmetil)fenil](metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-cianfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-carbamoilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-metoxifenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-hidroxifenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(3-pyridilmetil)(fenil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-hidroximetilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)[3-(N-piperidilcarbamoil)fenil]metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES FRANCES ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6894 de 1978
 8

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(3-trifluorometilsulfenil)fenil](metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(2-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)méthylène]acetidina,

1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)(tien-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)(tien-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(tien-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(etilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-[N-(4-metilpiperazmil)carbamoil]fenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[[3-(2,2-diméthylcarbobydrasido)fenil](metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(tien-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(p-tohil)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6004 de 1978

1-[(4-clorofenil)(4-hidroximetilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-metilammofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)méthylène]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(2-metoxycarboniltien-5-yl)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-hidroxi-3-[(metilsulfonil)(2-metoxycarboniltien-5-yl)metil]acetidina-
(RS),

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(2-(5obutylammocarbonyl)tién-5-yl)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-metoxycarbonilfenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidin-3-ol,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(piridin-4-yl)metil-(RS)]acetidin-3-ol,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(piridin-3-yl)metil-(RS)]acetidin-3-ol,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(3-morfolina-4-yl-propil)benzamida

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(3-dimetilammoni-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-pirrolidin-1-yl-etil)benzamida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA: 6564 de 1978

8

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-dimetilamino-1-metil-etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-piperidin-1-yl-benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-isobutil-benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(3-imidazol-1-yl-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-dimetilamino-etil)benzamida,

N'-metil-hidracida del ácido 3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)benzoico,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-morfolina-4-yl-etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(1-etil-pin-olidin-2-yl-metil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2,2-dimetil-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-ciclohexilmetil-benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-ciclopropilmetil-benzamida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8894 de 1978

8

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-metil-butil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-fenil-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(tetrahidro-furan-2-ylmetil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2,2-difenil-etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-etil-butil)benzamida,

éster metílico del ácido 4-{{3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)benzoylamino]metil}-ciclohexanocarboxílico,

2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-etanol,

éster tert-butílico del ácido (2-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-2-oxo-etil)carbámico,

1-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-2-metilamino-etanol,

éster tert-butílico del ácido (2-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-2-oxo-etil)N-metil-carbámico,

N-metilamida del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)fenil]piperacina-1-carboxílico,

Clementina Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

8

N-metilamida del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil}fenil]piperacina-1-carboxílico,

éster de metil del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil}fenil]piperacina-1-carboxílico,

1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil}fenil]-4-isobutil-piperacina,

1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil}fenil]-4-etil-piperacina,

4-acetilo-3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonilmetil}fenil]piperacina

1-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil}fenil]piperazin-1-yl}-2-dimetilamino-etanona,

1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil}fenil]piperacina,

éster tert-butílico del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena)-metanosulfonil-metil}fenil]piperacina-1-carboxílico,

1-[bis(4-metoxycarbonilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

3-acetoxi-1-[bis(4-metoxycarbonilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina,

(RS)-4-[4-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)metanosulfonil-methylene]acetidin-1-yl}-metil)benzil]morfolina,

4-(4-[3-({1-benzhidril-acetidin-3-ylidene)metanosulfonil-metil}fenoxi]butil)morfolina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

8

4-(4-{3-[(1-benzhidril-acetidin-3-ylidene)metanosulfonil-metil]fenoxi}-propil)morfolina,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-4-metoxifenilsulfonamida,

N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}sulfamoyl)fenil]acetamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-4-metilfenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,4-dimetoxifenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-fluorofenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidn-3-yl}-3,4-diclorofenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-cyanofenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-2,5-dimetoxifenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-trifluorometilfenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-nafta-2-yl-sulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-nafta-1-yl-sulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,4-difluorofenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-1-metil-1- γ -imidazol-yl-sulfonamida,

N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}sulfamoyl)-2-clorofenil]acetamida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRABUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS ESPAÑOL
 RES 249 JUSTICIA 6694 de 1978

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}pirida-3-yl-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-4-fluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}fenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-(fenilmetil)sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,5-difluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}pirida-2-ylsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pirrolidin-1-yl-fenil)sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-metil-4-fluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-metil-quinol-8-ylsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-metil-fenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-metil-(fenilmetil)sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-sulfamoylfenilsulfonamida,
 2-benzenosulfonil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-2-(tolueno-4-sulfonil)-acetamida,
 (3-cloro-4-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-amida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8084 de 1978

8

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-3-(2-fenil-etilenosulfonil)-propionamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-4-metilsulfonil-benzamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-4-metanosulfonil-benzamida,

(5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-amida, (5-metilsulfonil-3-metil-4-vinil-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-amida,

(RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-yl-metil]-acetidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenosulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-yl-metil]-acetidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenosulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-yl}-N-(6-cloropirida-2-yl)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(6-ethylpirida-2-yl)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-pirida-3-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(1-óxido-pirida-3-yl)-metilsulfonamida,

N-(1R,2S,4S)-bíciclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-metilsulfonamida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6894 de 1978
 6

N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(tioa2ol-2-yl)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3-hidroxifenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3-hidroximetil-fenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etilo,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(1-isobutil-piperid-4-yl)-metilsulfonamida,

N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} amina,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzil)amino,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzil)metilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(pirida-3-yl-metil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-fluoro-fenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-3-yl-metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-3-yl-metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-etilsulfonamida,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978


(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-3-yl-metil]-acetidm-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-4-yl-metil]-acetidm-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-4-yl-metil]-acetidm-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-4-yl-metil]-acetidm-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidm-5-yl-metil]-acetidm-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidm-5-yl-metil]-acetidm-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidm-5-yl-metil]-acetidm-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-benzylsulfonamida,

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables

4 - Asociación según la reivindicación 2 por la cual el compuesto de la fórmula (I) es escogida entre los siguientes compuestos

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonyl)metil-(RS)]acetidm-3-ol,

3-acetoxi-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonyl)metil)metilsulfonylmetil-(RS)]acetidm-3-ol,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6684 de 1979

8

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables

5 - Asociación según la reivindicación 1 para la cual el antagonista CB1 es el SR141716 sus hidratos y sus sales sales farmacéuticamente aceptables o el LY320135 y sus sales farmacéuticamente aceptables

6 - Composition farmacéutica que contiene un antagonista CB 1 y la sibutramina, sus hidratos y una de sus sales farmacéuticamente aceptables en estado puro o con uno o varios diluyentes y/o adyuvantes compatibles y farmacológicamente aceptables y/o eventualmente en association avec otro producto farmacéuticamente compatible y fisiológicamente activo

7 - Composition farmacéutica según la reivindicación 6 para la cual el antagonista CB1 de formula 1 tal como la definida en la reivindicación 2

8 - Composition farmacéutica según la reivindicación 7 para la cual el compuesto de la formula (I) es escogido entre los siguientes est compuesto

1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-metilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-clorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3,5-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidine,

1-benzhidril-3-[(2,5-diclorofenil)(metilsulfonil)méthylène]acetidina, 1-benzhidril-3-[(2,3-diclorofenil)(metilsulfonil)méthylène]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978
 8

1-benzhidril-3-[(3-fluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina, 1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-bromofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-yodofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(3-trifluorometoxifenil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(3-trifluorometilfenil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3,5-bis(trifluorometil)fenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3,5-dibromofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-metoxicarbonilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-cianfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-carbamoilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(nafta-1-yl)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-metoxifenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-metilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-1-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]acetidina,

(R)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-1-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8094 de 1978

(S)-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-1-[(4-metoxifenil)(fenil)metil]acetidina,

1-[bis(4-trifluorometoxifenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-trifluorometilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil) metil]3-[[3,5-bis(trifluorometil) fenil]metil]sulfonil)metileno} acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)(2,4-diclorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]
acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)(2,4-diclorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(2,4-diclorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)
metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)
metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)
metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(pim-olildimetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)
metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(pim-olildimetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)
metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

C

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(pin-olidilmetil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno] acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(3,3-dimetil-piperidin-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(3,3-dimetil-piperidin-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(3,3-dimetil-piperidin-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil) [4-(triomorfolin-4-yl-metil) fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(triomorfolin-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(triomorfolin-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(N-etil-N-ciclohexil-ammometil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(N-etil-N-ciclohexil-ammometil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(N-etil-N-ciclohexil-ammometil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil){4-[(4-etoxicarbonilpiperazmil)metil]fenil}metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES FRANCES ESPANOL
 RES MIN JUSTICIA 6594 de 1978

1-{{{(R)-(4-clorofenil){4-[(4-etoxycarbonilpiperazinil)metil]fenil}metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-{{{(S)-(4-clorofenil){4-[(4-etoxycarbonilpiperazinil)metil]fenil}metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma

1-{{{(RS)-(4-clorofenil)[4-(N-ciclopropil-N-propil-aminometil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-{{{(R)-(4-clorofenil)[4-(N-ciclopropil-N-propil-aminometil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-{{{(S)-(4-clorofenil)[4-(N-ciclopropil-N-propil-aminometil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-{{{(RS)-(4-clorofenil)[4-(disopropilaminometil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-{{{(R)-(4-clorofenil)[4-(disopropilaminometil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-{{{(S)-(4-clorofenil)[4-(disopropilaminometil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-{{{(RS)-(4-clorofenil){4-[bis-(2-metoxietil)aminometil]fenil}metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

1-{{{(R)-(4-clorofenil){4-[bis-(2-metoxietil)aminometil]fenil}metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidma,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6894 de 1978

8

1-{{(S)-(4-clorofenil)[4-[bis-(2-metoxietil)aminometil]fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(RS)-(4-clorofenil)[4-(di-n-propilammometil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(R)-(4-clorofenil)[4-(di-n-propilaminometil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(S)-(4-clorofenil)[4-(di-n-propilammometil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(RS)-(4-clorofenil)[4-(piperidin-1-yl-metil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(R)-(4-clorofenil)[4-(piperidin-1-yl-metil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(S)-(4-clorofenil)[4-(piperidin-1-yl-metil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(RS)-(4-clorofenil)[4-(4-metil-pipera2in-1-yl-metil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(R)-(4-clorofenil)[4-(4-metil-piperazin-1-yl-metil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(S)-(4-clorofenil)[4-(4-metil-pipera2in-1-yl-metil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-{{(RS)-(4-clorofenil)[4-(morfolina-4-yl-metil)fenil]metil}}-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8084 de 1978
 8

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(morfolina-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(morfolina-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(dietilaminometil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(dietilaminometil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno] acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(dietilaminometil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno] acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(piperazin-2-one-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(piperazin-2-one-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(piperazin-2-one-4-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(RS)-(4-clorofenil)[4-(imidazol-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[(R)-(4-clorofenil)[4-(imidazol-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

Clementia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS FRANCÉS ESPAÑOL
 RES MIN JUSTIA 6604 de 1970

1-[(S)-(4-clorofenil)[4-(imidazol-1-yl-metil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(N,N-dimetilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)[4-(N-etilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)[4-(N-etilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)[4-(N-etilcarbamoil)fenil]metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-carbamoilfenil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-carbamoilfenil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-carbamoilfenil)(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-diclorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(3-metilsulfanilmetil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 2594 de 1978

- 1-benzhidril-3-[(3-metilsulfanilmetil)fenil](metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-cianfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-carbamoilfenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-metoxifenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-hidroxifenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(3-pirrolidinilfenil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-hidroximetilfenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)[3-(N-piperidilcarbamoil)fenil]metileno} acetidina,
- 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(3-trifluorometilsulfanilfenil)(metilsulfonil)metileno]
acetidina,
- 1-[bis(4-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(2-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- 1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,
- (RS)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil) metileno]acetidina,
- (R)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,
- (S)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,
- (RS)-1-[(4-clorofenil)(tien-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8694 de 1978

8

(R)-1-[(4-clorofenil)(tien-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(tien-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-benzhidril-3-[(etilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-{3-[N-(4-metilpiperazinil)carbamoil]fenil}(metilsulfonil)metileno} acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-{[3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)fenil](metil-sulfonil)metileno} acetidina,

1-[bis(tien-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metileno]acetidina,

1-[bis(p-tolil)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metileno]acetidina,

1-[(4-clorofenil)(4-hidroxi-metilfenil) metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-metilaminofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(RS)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(R)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

(S)-1-[(4-clorofenil)(tiazol-2-yl)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(2-metoxycarbomilo-tien-5-yl)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-hidroxi-3-[(metilsulfonil)(2-metoxycarbomilo-tien-5-yl)metil]acetidina-(RS),

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978
 8

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(2-isobutylaminocarbonilotien-5-yl)(metil-sulfonil)metileno]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3-metoxycarbonilfenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidin-3-ol,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)piridin-4-yl)metil-(RS)]acetidina-3-ol,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)piridin-3-yl)metil-(RS)]acetidina-3-ol,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(3-morfolin-4-yl-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(3-dimetilammonio-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-pirrolidin-yl-etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-dimetilammonio-1-metil-etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-piperidin-1-yl-benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-isobutil-benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(3-imidazol-1-yl-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena}-metanosulfonil-metil)N-(2-dimetilammonio-etil)benzamida,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 8894 de 1978

N'-metil-hidracida del ácido 3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)benzoico,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-(2-morfolina-4-yl-etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-(1-etil-pirrolidin-2-yl-metil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-(2,2-dimetil-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-ciclohexilmetil-benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-ciclopropilmetil-benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-(2-metil-butil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-(2-fenil-propil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-(tetrahydro-furan-2-yl-metil) benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-(2,2-difenil-etil)benzamida,

3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)N-(2-etil-butil)benzamida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 9004 de 1978

éster metílico del ácido 4-[[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)benzoylamino]metil]-ciclohexanocarboxílico,

2-amino-1 - {4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-etanona,

éster tert-butílico del ácido (2-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-etanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-2-oxo-etil)carbámico,

1-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)fenil]pipérazin-1-yl}-2-metilamino-etanona,

Ester tert-butílico del ácido (2-{4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-etanosulfonil-metil)fenil]piperazin-1-yl}-2-oxo-etil)N-metil-carbámico,

N-metilamida del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)fenil]pipérazin-1-carboxílico,

N-metilamida del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)fenil]piperacina-1-carboxílico,

éster de metil del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)fenil]piperacina-1-carboxílico,

1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)fenil]-4-isobutil-piperacina,

1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)fenil]-4-etil-piperacina,

4-acetil 1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno}-metanosulfonil-metil)fenil]piperacina,

Clementia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8084 de 1978

1-[4-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena} -metanosulfonil-metil)fenil]piperacina-1-yl]-2-dimetilamino-etanona,

1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylidena} -metanosulfonil-metil)fenil]piperacina,

Ester tert-butilico del ácido 4-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ylideno} -metanosulfonil-metil)fenil]piperacina-1 -carboxílico,

1-[bis(4-metoxicarbonilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]acetidina,

3-acetoxi-1-[bis(4-metoxicarbonilfenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina,

(RS)-4-[4-((4-clorofenil){3-[(3,5-difluorofenil)metanosulfonil-metileno]acetidina-1-yl)-metil]benzil]morfolina,

4-[4-{3-[(1-benzhidril-acetidin-3-ylidene)metanosulfonil-metil]fenoxi} butyl]morfolina,

4-[4-{3-[(1-benzhidril-acetidin-3-ylidene)metanosulfonil-metil]fenoxi}-propil]morfolina,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-tren-2-yl-sulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-4-metoxifenilsulfonamida,

N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}sulfamoyl)fenil]acetamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-4-metilfenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,4-dimetoxifenilsulfonamida,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-fluorofenilsulfonamida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8884 de 1978
 8

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,4-diclorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-cianfenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-2,5-dimetoxifenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-trifluorometilfenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-nafta-2-yl-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} nafta-1 -yl-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}} -3,4-difluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-1 -metil-1 -H-imidazol-4-yl-sulfonamida,
 N-{4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}sulfamoyl)-2-clorofenil}acetamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}pirida-3-yl-sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-4-fluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}fenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-(fenilmetil)sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3,5-difluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}pirida-2-ylsulfonamida,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 0004 de 1970

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pm-olidin-1-yl-fenil)sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-metil-4-fluorofenilsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-metil-qumol-8-ylsulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-méthyl-fenilsulfonamida,
 N- {1 -[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} -N-metil-(fenilmetil)sulfonamida,
 N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-3-sulfamoylfenilsulfonamida,
 2-benzenosulfonil-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]acetidin-3-yl}-acetamida,
 N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-2-(tolueno-4-sulfonil)-acetamida,
 (3-cloro-4-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxi)- {1 -[bis-(4-clorofenil)-metil]acetidin-3-yl}-amida,
 N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-3-(2-fenil-etilenosulfonil)-propionamida,
 N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-4-metilsulfonil-benzamida,
 N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-4-metanosulfonil-benzamida,
 (5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxi)- {1 -[bis-(4-clorofenil)-metil]acetidin-3-yl}-amida,
 (5-metilsulfonil-3-metil-4-vinil-tiofeno-2-carboxi)- {1 -[bis-(4-clorofenil)-metil]acetidin-3-yl}-
 amida,
 (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-yl-metil]acetidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenosulfonamida,

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA-8004 de 1970


(RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-yl-metil]-acetidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzensulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidn-3-yl}-N-(6-cloropirida-2-yl)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(6-éthypirida-2-yl)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidn-3-yl}-N-quinol-5-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-pirida-3-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(1-óxido-pirida-3-yl)-metilsulfonamida,

N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-metilsulfonamida,

N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(tiazol-2-yl)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3-hidroxifenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3-hidroximetil-fenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(6-éthypirida-2-yl)-metil-sulfonamida,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 5094 de 1978

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-pirida-3-yl-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(1-óxido-pirida-3-yl)-metilsulfonamida,

N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-metilsulfonamida,

N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(tiazol-2-yl)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3-hidroxifenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3-hidroxmetil-fenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etilo,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(1-isobutil-piperid-4-yl)-metilsulfonamida,

N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}ammo,

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8694 de 1978

8

N- {1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzil)amino,

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzil)metilsulfonamida,

N- {1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl} -N-(pirida-3-yl-metil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-3-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-3-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-3-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-4-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-4-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirida-4-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-yl-metil]-azetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-yl-metil]-acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-yl}-N-(3,5-difluorofenil)-benzylsulfonamida,

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables

Clementa Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6884 de 1978

9 - Composition pharmaceutica según la reivindicación 7 para la cual el compuesto de formula (I) ha sido escogido entre los siguientes compuestos

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonyl)metil-(RS)]acetidin-3-ol,

3-acetoxi-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonyl)metil)metilsulfonylmetil-(RS)]acetidina

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonyl)metileno]acetidina,

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables

10 - Composition pharmaceutica según la reivindicación 6 en la cual el antagonista CB1 es el SR141716 sus hidratos y sus sales farmacéuticamente aceptables o el LY320135 y sus sales farmacéuticamente aceptables

11 - Composition pharmaceutica según una de las reivindicación de la 6 a la 10 para una utilización simultáneas, separada o extendida en el tiempo

12 - Composition pharmaceutica según una de las reivindicaciones 6 a 11 conteniendo 0,5 à 10 mg de sibutramma y 0,1 à 200 mg del antagonista CB 1

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS ESPAÑOL
 REG. MIN. JUSTICIA 6084 de 1978


ST00028

PATENTE DE INVENCION

**ASOCIACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR CB1 Y DE SIBUTRAMINA, LOS
COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE LOS CONTIENEN Y SU UTILIZACIÓN PARA EL
TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

AVENTIS PHARMA S.A.**RESUMEN**

**El presente invento concierne la asociación de un antagonista del receptor CB1 y de Sibutramina,
los compuestos farmacéuticos que los contienen y su utilización para el tratamiento de la obesidad.**

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCOES-ESPAÑOL
PES MIN JUSTICIA 6694 de 1978

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST00028	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 01/ 03022	Date du dépôt international(jour/mois/année) 01/10/2001	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 04/10/2000
Déposant AVENTIS PHARMA S A		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité

1 Base du rapport

a En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration

b En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listing des séquences

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme écrite

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur

☐ La déclaration, selon laquelle le listing des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listing des séquences présenté par écrit, a été fournie

2 ☒ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I)

3 ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II)

4 En ce qui concerne le titre,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante

ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET DE SIBUTRAMINE, POUR LE TRAITEMENT DE L'OBESITE

5 En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b) Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

6 La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention

☒ Aucune des figures n'est à publier

Demande internationale No
PCT/FR 01/03022

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/395 A61P3/04

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

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

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, CANCERLIT, MEDLINE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités avec, le cas échéant l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 00 15609 A (AVENTIS PHARMA SA, MALLERON JEAN LUC (FR), ACHARD DANIEL (FR), GRI) 23 mars 2000 (2000-03-23) cité dans la demande revendications	1-12
A	PROIETTO, JOSEPH ET AL. "Novel anti-obesity drugs" EXPERT OPIN INVEST DRUGS (2000), 9(6), 1317-1326, 2000, XP001004696 page 1320, colonne 2, alinéa 3 -page 1321, colonne 1, alinéa 2	1-12
A,P	WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) cité dans la demande revendications	1-12
-/-		



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



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités.

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

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

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

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

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

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 avril 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/05/2002

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

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

Demande internationale No

PCT/FR 01/03022

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A,P	WO 01 64634 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) cité dans la demande revendications _____	1-12

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/SA/ 210

Suite du cadre I 2

Revendications nos 1 2 6 7 11 12

Les revendications 1, 2, 6, 7, 11 et 12 présentes ont trait à une association définie (entre autres) au moyen des paramètres suivants " antagoniste CB1" et "composé de formule I"

L'utilisation de ce paramètre est considérée , dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT Il est impossible de comparer le paramètre que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible

Par conséquent, la recherche a été effectuée selon l'idée inventive générale de la demande et a été limitée aux antagonistes CB1 explicitement mentionnés dans les revendications 3-5 et 8-10

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66 1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR 01/03022**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

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

1. ☐ Les revendications n°
se rapportant à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° 1 2 6 7 11 12
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a)

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

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

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y 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
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications, elle est couverte par les revendications n°

Remarque quant à la réserve

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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/03022

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0015609	A	23-03-2000	FR 2783246 A1	17-03-2000
			AU 5523299 A	03-04-2000
			BR 9913592 A	12-06-2001
			CN 1316991 T	10-10-2001
			EP 1112251 A1	04-07-2001
			WO 0015609 A1	23-03-2000
			NO 20011216 A	09-05-2001
			PL 346530 A1	11-02-2002
			TR 200100693 T2	23-07-2001
			US 2002035102 A1	21-03-2002
WO 0164633	A	07-09-2001	FR 2805810 A1	07-09-2001
			AU 3752601 A	12-09-2001
			WO 0164633 A1	07-09-2001
			US 2002019383 A1	14-02-2002
WO 0164634	A	07-09-2001	FR 2805817 A1	07-09-2001
			AU 3752701 A	12-09-2001
			WO 0164634 A1	07-09-2001
			US 6355631 B1	12-03-2002

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE INVESTIGACIÓN INTERNACIONAL

(artículo 18 y reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del registro del depositante o de la persona autorizada ST00028	PARA SEGUIMIENTO ver la notificación de transmisión del reporte de la investigación internacional (formulario PCT/ISA/220)		
Demanda internacional No. PCT/FR 01/03022	Fecha de la demanda internacional (hora/mes/año) 01/10/2001	Fecha de prioridad (hora/mes/año) 04/10/2000	Solicitante AVENTIS PHARMA S.A

El presente reporte de investigación internacional, establecido por la administración encargada de la investigación internacional, se transmite al solicitante en conformidad con el artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional

Este reporte de investigación internacional comprende 5 folios

(X) el presente ha sido acompañado también de una copia de cada uno de los documentos relativos al estado de la técnica citada

1 Base del reporte

a. En lo referente al lenguaje, la investigación internacional se efectuará sobre la base de la demanda internacional en la lengua en la cual esta ha sido depositada, excepto por la notificación contraria dada bajo el mismo punto

() la investigación internacional ha sido efectuada bajo la base de una traducción de la demanda internacional remitida a la Administración

b. En lo referente a las secuencias de los nucleótidos o de los ácidos amino divulgados en la demanda internacional (u en el caso) la investigación internacional ha sido efectuada sobre la base del listado de las secuencias

() Contenido de la demanda internacional, bajo forma escrita

() Depositado con la demanda internacional, bajo forma descifrado por computador

() Remitido posteriormente a la administración, bajo forma escrita

() Remitido posteriormente a la administración, bajo forma descifrado por computador

() La declaración según la cual el listado de las secuencias presentado por escrito y provisto más adelante no van más allá del descubrimiento hecho sobre la demanda ha sido suministrada

() La declaración, según la cual las informaciones registradas bajo forma descifrado por ordenador son idénticas a las listadas en las secuencias presentadas por escrito, ha sido presentada

2 (X) Se ha estimado que ciertas reivindicaciones no pueden ser objeto de una investigación (ver el cuadro I)

3 () Hay ausencia de unidad de la invención (ver el cuadro II)

4 Conocimiento al título

() El texto ha sido aprobado tal como fue suministrado por el solicitante

() el texto ha sido establecido por la administración y tiene el siguiente contenido

ASOCIACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR CB1 Y DE SIBUTRAMINA, PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

1 Referente a lo abreviado.

(X) El texto está aprobado tal como se remitió por el solicitante

() El texto (reproducido en el cuadro III) ha sido establecido por la administración en conformidad con la regla 28.2b). El solicitante puede presentar las observaciones a la administración en el transcurso de un mes a partir de la fecha de expedición del presente reporte de investigación internacional.

2 La figura de las dibujos para publicar con el abogado es la figura No.

() sugerida por el solicitante

() porque el depositante no ha sugerido una figura

() porque esta figura caracteriza mejor la invención

(X) ninguna de las figuras no se puede publicar

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

8

REPORTE DE LA INVESTIGACIÓN INTERNACIONAL

Demanda internacional No.
PCT/FR 04/10/2000

Cuadro III TEXTO DEL RESUMEN		
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA DEMANDA CIB 7 A61K31/395 A61P3/04		
Según la clasificación internacional de las patentes (CIB) o según la clasificación nacional de la CIB		
B. CAMPOS SOBRE LOS CUALES LA INVESTIGACIÓN HA SIDO LLEVADA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de ordenamiento) CIB 7 A61K		
Documentación consultada diferente a la documentación mínima en la medida que estos documentos sean relevantes en el campo que fue llevado a cabo.		
Fases de los campos electrónicos consultados en el curso de la investigación internacional (nombre de la base de datos, y si se realizó, que temas de investigación utilizó) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, CANCERLIT, MEDLINE, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS COMO PERTINENTES		
Categoría *	Identificación de los documentos citados, si es el caso, la indicación de los párrafos pertinentes	No. De reivindicaciones visada
A	WO 00 15609 A(AVENTIS PHARMA SA, MALLERON JEAN LUC (FR) ACHARD DANIEL (FR, ORI) Marzo 23 de 2000 (2000-03-23) Citado en la demanda Reivindicaciones	1-12
A	PROJETTO, JOSEPH ET AL "Nouvela drogas anti-obesidade EXPERT OPIN. INVEST DRUGS (2000), 9(6), 1317-1326, 2000, XP001004696 Página 1320, columna 2, parágrafo 3, página 1321, columna 1, parágrafo 2	1-12
A,P	WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la demanda reivindicaciones	1-12
X	Ver a continuación el cuadro C para el fin de la lista de los documentos	X Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo
* categorías especiales de documentos citados "A" el documento define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente relevante. "B" documento anterior, publicado en la fecha del depósito internacional o después de esta fecha "L" documento que puede ser entregado sobre una reivindicación de la prioridad o citado para determinar la fecha de la publicación de otra citación o por una mala copia (si es necesario) "O" documento referente a la divulgación oral, al uso y a la explotación u otros medios "P" documento publicado antes de la fecha del depósito internacional, mucho después de la fecha de la reivindicación de la prioridad		"1" el documento posterior fue publicado después de la fecha del depósito internacional o de la fecha de prioridad y no apartado de la declaración de la técnica pertinente, citado para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención. "X" documento particularmente pertinente. La invención reivindicada no puede ser considerada como novedosa o como que implica una actividad inventiva para ser reportada en un documento separado. "Y" documento particularmente pertinente. La invención reivindicada no puede ser considerada como implicando una actividad inventiva por lo tanto el documento es analizado a uno o más documentos de la misma naturaleza. Esta consideración se evita por una persona experta en la materia "Z" documento que hace parte de la misma familia de patentes
Fecha en la cual la investigación internacional ha sido efectivamente archivada 22 DE ABRIL DE 2002		Fecha de vencimiento del presente reporte de investigación internacional 16/05/2002
Nombre y Dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional Oficina Europea de Patentes, O.B.5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70)340-2040 Tx. 31.651 epo nl		Funcionario autorizado LHERTE, C

Clementia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS ESPAÑOL
RES MIN JUSTICIA 8694 de 1978

REPORTE DE LA INVESTIGACIÓN INTERNACIONAL		Demanda internacional No. PCT/FR 01/03022
C (continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS COMO PERTINENTES		
Categoría *	Identificación de los documentos citados, o en el caso, la indicación de los pasajes pertinentes	No. De reivindicaciones visada
A.P	WO 01 64634 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 de septiembre de 2001 (2001-09-07) citado en la demanda reivindicaciones	1-12

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6604 de 1978
86

CONTINUACIÓN DE LAS INFORMACIONES DICTADAS EN EL FORMATO PCT/ISA/210

Continuación del cuadro L2

Reivindicaciones No 1 2 6 7 11 12

Las reivindicaciones 1 2 6 7 11 12 presentes tienen relación con una asociación definida entre otras por medio de los parámetros siguientes antagonista CB1 y compuesto de formula I"

La utilización de este parámetro es considerada en el presente contexto como conducente a una falta de claridad en el sentido del artículo PCT. Es imposible comparar el parámetro que el deponente ha escogido para utilizar con lo que se ha revelado en el estado de la técnica. La falta de claridad que se desprende de esto es tal, que una investigación significativa completa es imposible.

Por consiguiente la investigación ha sido efectuada según la idea inventiva general de la demanda y ha estado limitada a los antagonistas CB1, explícitamente mencionados en las reivindicaciones 3, 5, 8 y 10.

Se llama la atención al deponente sobre el hecho de que las reivindicaciones o las partes de reivindicaciones que tienen que ver las partes para las cuales el reporte de la investigación ha sido establecido no parecen ser obligatoriamente el objeto de un reporte preliminar de examen (regla 61 (e) PCT). Se le advierte al deponente que la línea de conducta optada por la OEB, actuando en calidad de la Administración Internacional del Examen Preliminar, consiste normalmente en no proceder a un examen preliminar sobre un tema que no haya sido objeto de una investigación. Esta actitud permanecerá incambiable independientemente del hecho de que las reivindicaciones hayan sido o no modificadas bien sea después de la recepción del reporte de investigación o bien sea durante un procedimiento cualquiera bajo el capítulo II.

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8604 de 1978

REPORTE DE LA INVESTIGACIÓN INTERNACIONAL

Demanda internacional No.
PCT/FR 01/03022

Cuadro I Observaciones – puesto que se estima que ciertas reivindicaciones no pueden ser hechas objeto de una investigación (continuación del punto 1 de la primera hoja)

En conformidad con el artículo 17 2)a), ciertas reivindicaciones no pueden ser objeto de una investigación por los siguientes motivos

1 () las reivindicaciones n^o relaciona el objeto con respecto al cual la administración no tiene que proceder a la investigación, conocido:

2 (X) las reivindicaciones n^o 1 2 6 7 11 12 relaciona las partes de la demanda internacional que no cumplen suficientemente con las condiciones prescritas para que una investigación significativa puede ser efectuada, en particular

Ver la hoja suplementaria CONTINUACIÓN DE LA INFORMACIÓN PCT/ISA/210

3 () las reivindicaciones n^o son las reivindicaciones dependientes que no son escritas conforme a las disposiciones de la docuwa y trocuwa frases de la regla 6.4

CUADRO II Observaciones – cuando falta la unidad de la invención (complemento del punto de la primera hoja)

La administración encargada de la investigación internacional encuentra más invenciones en la demanda internacional, a saber

1 () como todos los impuestos adicionales han sido pagados dentro del plazo dado al depositante para ellos, el presente reporte de investigación internacional conducido sobre todas las reivindicaciones pueden ser objeto de una investigación

2 () como todas las investigaciones conducidas sobre las reivindicaciones que usted envino pueden hacerse en un esfuerzo particular que justifique un impuesto adicional, la administración no solicita el pago de ningún impuesto de esta naturaleza

3 () como una parte finamente de los impuestos adicionales solicitados ha sido pagada dentro del plazo dado al solicitante. El presente reporte de investigación internacional no se conduce sobre las reivindicaciones para las cuales los impuestos son pagados a saber las reivindicaciones n^o

4 () Ningún impuesto adicional sobornado se paga en el tiempo destinado para el depositante. En consecuencia, el presente reporte de investigación internacional no puede ser llevado a cabo sobre la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones; están subaritas por las reivindicaciones n^o

Clementa Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS ESPAÑOL
RES. MIN JUSTICIA 8884 de 1978
8

REPORTE DE LA INVESTIGACIÓN INTERNACIONAL
 Información relativa a los miembros de las familias de patentes

Demanda internacional
 No.
 PCT/FR 01/03022

Documento de la patente estado en el reporte de investigación	Fecha de la Publicación	Miembro(s) de la Familia de la patente (s)	Fecha de publicación
WO 0015609 A	23-03-2000	FR 2783246 A1	17-03-2000
		AU 5523299 A	03-04-2000
		BR 9913592 A	12-06-2001
		CN 1316991 T	10-10-2001
		EP 1112251 A1	04-07-2001
		WO 0015609 A1T	23-03-2000
		NO 20011216 A	09-05-2001
		PL 346530 A1	11-02-2002
		TR 200100693 T2	23-07-2001
		US 2002035102 A1	21-03-2002
WO 0164633 A	07-09-2001	FR 2805810 A1	07-09-2001
		AU 3752601 A	12-09-2001
		WO 0164633 A1	07-09-2001
		US 2002019383 A1	14-02-2002
WO 0164634 A	07-09-2001	FR 2805817 A1	07-09-2001
		AU 3752701 A	12-09-2001
		WO 0164634 A1	07-09-2001
		US 6355631 B1	12-03-2002

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA #334 de 1973

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

122

Expéditeur L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

DIRECTION BREVETS

03 JUL 2002

PCT

PATENT DEPARTMENT

Destinataire

ROUSSEAU Pierrick
AVENTIS PHARMA S.A
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
92165 ANTONY CEDEX
FRANCE

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) 01 07 2002

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
ST 00028

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR01/03022

Date du dépôt international (jour/mois/année)
01/10/2001

Date de priorité (jour/mois/année)
04/10/2000

Déposant

AVENTIS PHARMA S.A. et al

- 1 Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes
- 2 Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4 RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301)

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets
D-80286 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx 523856 epmu d
Fax +49 89 2399 4485

Fonctionnaire autorisé

Senkel, H

Tél. +49 89 2399-8071



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Expedidor: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT NOTIFICACIÓN DE LA TRASMISIÓN DEL REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (regla 71.1 del PCT)		Destinatario ROUSSEAU, Patrick Aventis Pharma S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron F-92165 Antony Cedex FRANCIA	
Fecha de expedición (hora/mes/año) 01.07.2002		Referencia del registro del depositante o de la persona autorizada ST00028	
Demanda internacional No. PCT/FR01/03022		Fecha de la demanda Internacional (hora/mes/año) (01.10.2001)	Fecha de prioridad (hora/mes/año) (04.10.2000)
Solicitante: AVINTIS PHARMA SA y otros			
1. Se le notifica al depositante que la administración encargada del examen preliminar ha establecido el reporte de examen preliminar Internacional y lo transmite aquí anexo acompañado de sí en el caso de sus anexos. 2. una copia del presente reporte y llegado el caso de sus anexos, se ha transmitido a la oficina Internacional para la continuación, a todos los oficinas elegidos, 3. si tal o cual oficina elegido lo exige, la Oficina Internacional establecerá una traducción en lengua inglesa de la relación con enumeración de los anexos y la transmitirá a las oficinas interesadas 4. RECORDATORIO Para comenzar la fase nacional después de cada oficina elegido, el depositante deberá llenar ciertos requisitos, antes (depósito de traducción y la pago de los impuestos nacionales) en un plazo de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o más tarde cuando concierne a ciertos oficinas) (artículo 39.1) (ver el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301) Cuando una traducción de la demanda internacional debe ser enviada a un oficina elegido, ella deberá comportar la traducción de todo anexo de la relación del examen preliminar internacional. Le corresponde al depositante establecer la traducción en cuestión y remitirla directamente a cada oficina elegido interesado. Para más precisiones en lo que concierne a los plazos aplicables y a las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del PCT			
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional Oficina Europea de Patentes. D-80298 Munich Tel +49 89- 2399 o Tx 523656 apam d Fax +49 89 2399 - 4465		Funcionario autorizado Examinador SENKEL, H Tel +49 89 2399 8071	

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 9604 de 1978

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 00028	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA416)	
Demande internationale n° PCT/FR01/03022	Date du dépôt international (jour/mois/année) 01/10/2001	Date de priorité (jour/mois/année) 04/10/2000
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/395		
Déposant AVENTIS PHARMA S A et al		
1 Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36 2 Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 807 des instructions administratives du PCT) Ces annexes comprennent feuilles.		
3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants. I ☒ Base du rapport II ☐ Priorité III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV ☐ Absence d'unité de l'invention V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle, citations et explications à l'appui de cette déclaration VI ☐ Certains documents cités VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 30/04/2002	Date d'achèvement du présent rapport 01.07.2002	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx. 523856 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Fonctionnaire autorisé Houyvet, C N° de téléphone +49 89 2399 7506 	

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR01/03022

I Base du rapport

- 1 En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70 16 et 70 17))

Description, pages:

1-32 version initiale

Revendications, N°:

1-12 version initiale

- 2 En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante , qui est

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23 1(b)),
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48 3(b))
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55 3)

- 3 En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminé divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie

- 4 Les modifications ont entraîné l'annulation

- ☐ de la description, pages
- ☐ des revendications, n°
- ☐ des dessins, feuilles

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR01/03022

- 5 ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70 2(c))

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

- 6 Observations complémentaires, le cas échéant

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

- 1 La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne

- ☐ l'ensemble de la demande internationale
- ☒ les revendications n° 1-2, 6-7, 11-12 (en partie)

parce que

- ☐ la demande internationale, ou les revendications n° en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*)
- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n° en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*)
- ☐ les revendications, ou les revendications n° en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable
- ☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n° 1-2, 6-7, 11-12 (en partie) en question

- 2 Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif

- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme
- ☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle, citations et explications à l'appui de cette déclaration

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR01/03022

1 Déclaration

Nouveauté	Oui	Revendications	1-2 (en partie), 3-5, 6-7 (en partie), 8-10, 11-12 (en partie)
	Non	Revendications	
Activité Inventive	Oui :	Revendications	1-2 (en partie), 3-5, 6-7 (en partie), 8-10, 11-12 (en partie)
	Non	Revendications	
Possibilité d'application Industrielle	Oui :	Revendications	1-12
	Non	Revendications	

**2 Citations et explications
voir feuille séparée**

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR01/03022

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

Concernant le point III : Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La recherche est incomplète pour les revendications 1-2, 6-7 et 11-12 (voir PCT/ISA/210 joint au Rapport de Recherche Internationale) En conséquence, l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'Examen Préliminaire International est tenu de ne pas procéder à l'examen des revendications ou des parties de revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi (règle 66.1(e) PCT)

Concernant le point V : Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants .

D1 WO 00 15609 A

D2 · PROIETTO, JOSEPH ET AL., EXPERT OPIN INVEST DRUGS, 2000, 9(6), 1317-1326

La présente demande concerne l'association d'un antagoniste CB1 et de sibutramine et les compositions pharmaceutiques correspondantes L'antagoniste CB1 étant choisi parmi les dérivés de l'azétidine Ces compositions pharmaceutiques présentent un effet de synergie dans la réduction de la consommation alimentaire et sont donc utiles dans le traitement de l'obésité

D1 décrit l'utilisation de dérivés d'azétidine, identiques à ceux de la présente demande, pour le traitement de l'obésité Ces dérivés peuvent être administrés seuls ou en association avec tout autre produit pharmaceutiquement actif (cf pages 1-5, 23-24, 29-42 et 198-200)

D2 décrit, quant à lui, la sibutramine comme agent anti-obésité et suggère la nécessité d'associer de nouvelles drogues anti-obésité afin de parvenir à une perte de poids sur le long terme (cf pages 1320, 2 2 2 et page 1323, 4)

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR01/03022

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

Cependant, aucun de ces deux documents ne décrit ni ne suggère l'association sibutramine-antagoniste CB1 de la revendication 1. Il en va de même pour les compositions pharmaceutiques découlant de cette association. Les revendications 1 à 12 sont donc nouvelles au vu de D1-D2 (Article 33(2) PCT) et inventives (Article 33(3) PCT) puisque un effet de synergie a été démontré sur la réduction de la consommation alimentaire chez le rat obèse.

18J~

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES ESPAÑOL
 RES. MIN JUSTICIA 8094 de 1970
 E

I Base del Repote

1 En lo que concierne a los elementos de la demanda internacional (las hojas de
reemplazo que han sido remitidas a la oficina del receptor en respuesta a una invitación
dada conforme con el artículo 14 son consideradas en el presente reporte como
"inicialmente radicadas" y no se encuentran anexadas al reporte, puesto que ellas no
contienen modificaciones (reglas 70 16 y 7017)

Descripción, páginas

1-32 Versión inicial

Reivindicaciones NO

1-12 **Versión inicial**

2 En lo que tenga que ver con el idioma, todos los elementos indicados arriba se encuentran a disposición de la Administración o les han sido remitidas en el idioma en el cual la demanda ha sido radicada salvo indicación contraria dada sobre este punto

Estos elementos se encuentran a disposición de la Administración o han sido remitidos en la siguiente lengua, que es

- ☐ La lengua de una traducción remitida con fines de investigación internacional (según la regla 23, 1b)
- ☐ La lengua de publicación de la demanda internacional (según la regla 23 1(b))
- ☐ La lengua de la traducción remitida con fines del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 o 55.3)

3 En lo que tenga que ver con las secuencias de nucleótidos o de ácidos aminados divulgados en la demanda internacional (llegado el caso), el examen preliminar ha sido efectuado sobre la base de la lista de las secuencias siguientes

- ☐ contenido en la demanda internacional en forma escrita
- ☐ radicación con la demanda internacional en forma descifrable por computador

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6094 de 1970

REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

- ☐ remitido ulteriormente a la administración en forma escrita
- ☐ remitido ulteriormente a la administración en forma descifrable por computador
- ☐ la declaración según la cual el listado de las secuencias por escrito y suministrado ulteriormente no va más allá de la divulgación hecha tal como la radicada, ha sido suministrada
- ☐ La declaración según la cual las informaciones registradas en forma descifrable por computador son idénticas a aquellas de los listados de las secuencias, presentados por escrito y han sido suministrada.

4 Las modificaciones han conllevado a la anulación

- ☐ De la descripción páginas
- ☐ De las reivindicaciones No
- ☐ De los dibujos hojas

5 () El presente reporte ha sido formulado hecha la abstracción de ciertas modificaciones que han sido consideradas que van más allá de la exposición de la invención, tal como ha sido radicada, como se indica a continuación (regla 70 2(c))

(toda hoja de reemplazo que presente modificaciones de esta naturaleza, deberá estar indicada en el punto 1 y anexada al presente reported)

6 Observaciones complementarias, llegada el caso

III. ausencia de la formulación de la opinión en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

1 La cuestión de saber si el objeto de la invención parece ser nuevo, que implica actividad inventiva (de no ser evidente) o ser susceptible de aplicación industrial no ha sido examinada para lo que concierne

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS ESPAÑOL
 RES. MIN JUSTICIA 0084 de 1978
 6

REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

-
- () el conjunto de la demanda internacional
() Las reivindicaciones números 1-2, 6-7, 11-12 (en parte)

porque

- () La demanda internacional o las reivindicaciones Nos en cuestión, se relacionan con el objeto siguiente, en relación con el cual, la Administración encargada del examen preliminar internacional no tiene obligación de efectuar un examen preliminar internacional
- () La descripción, las reivindicaciones o los diseños (indicar los elementos a continuación) o las reivindicaciones Nos en cuestión no están claras de manera que no es posible formular una opinión válida (precisar)
- () Las reivindicaciones o las reivindicaciones Nos en cuestión, no se fundan en forma adecuada en la descripción, de manera que no es posible formular una opinión válida.
- (X) No se ha establecido el reporte de la investigación internacional para las reivindicaciones No 1-2, 6-7, 11-12 (en cuestión)

- 2 El listado de las secuencias de nucleótidos o de ácidos amnados no se encuentra conforme a la norma prevista en el anexo C de las instrucciones administrativas de manera que no es posible efectuar un examen preliminar significativo
- () El listado presentado por escrito no ha sido suministrado o no se encuentra conforme con la norma
- () El listado presentado para ser descifrable por computadores no ha sido suministrado o no se encuentra conforme con la norma

V Declaración motivada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y de la posibilidad de aplicación industrial, citaciones y explicaciones en apoyo de esta declaración

Clementa Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6604 de 1978

E

REPORTE DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

1 Declaración

Novedad

Sí Reivindicaciones 1-2 (en parte), 3-5,6-7 (en parte), 8-10, 11-12 (en parte)

No Reivindicaciones

Actividad inventiva

Sí Reivindicaciones 1-2 (en parte), 3-5,6-7 (en parte), 8-10, 11-12 (en parte)

No Reivindicaciones

Posibilidad de aplicación industrial

Sí Reivindicaciones 1-12

No Reivindicaciones

2 Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

Clementia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6004 de 1970
[Signature]

Concerniente al punto III Ausencia de formulación de la opinión en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial

La investigación se encuentra incompleta en cuanto a las reivindicaciones 1-2, 6-7 y 11-12 (ver PCT/ISA/210) en unión con el reporte de investigación internacional) en consecuencia la OEB, actuando en calidad de Administradora encargada del examen preliminar internacional se encuentra obligada a no proceder al examen de las reivindicaciones o de las partes de las reivindicaciones que tengan que ver con invenciones para las cuales no haya sido establecida la relación de investigación (regla 6 1 (e) PCT)

Concerniente al punto 5 la declaración motivada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial, citas y explicaciones que apoyan esta declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 00 15609 A

D2 PROIETTO, JOSEPH ET AL , EXPERT OPIN INVEST DRUGS 2000, 9(6)
1317-1326

La presente demanda tiene que ver con la asociación de un antagonista CB1 y de sibutramina y las composiciones farmacéuticas correspondientes La antagonista CB1 habiendo sido escogida entre los derivados de la acetidina. Estas composiciones farmacéuticas presentan un efecto de sinergia en la reducción del consumo alimenticio y por consiguiente son útiles en el tratamiento de la obesidad.

D1 describe la utilización de derivados de acetidina, idénticos a los de la presente demanda para el tratamiento de la obesidad. Estos derivados pueden ser administrados solos o en

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS ESPAÑOL
RES MIN JUSTICIA 6884 de 1978


asociación con cualquier otro productos farmacéuticamente activo (confrontar páginas 1-5, 23-24, 29-42 y 198-200)

D2 describe, en cuanto a lo que le respecta la sibutramina como agente anti obesidad y sugiere la necesidad de asociar nuevas drogas anti-obesidad con el fin de perder peso a largo plazo (confrontar páginas 1320, 2 2 2 y página 1323, 4)

Sin embargo, ninguno de estos dos documentos describe ni sugiere la asociación sibutramina-antagonista CB1 de la reivindicación 1 lo mismo sucede con los compuestos farmacéuticos que se desprenden de esta asociación Las reivindicaciones 1 a 12 son por consiguiente nuevas según el D1-D2, artículo 32(2) PCT e inventivas (artículo 33(3) PCT) puesto que un efecto de sinergia ha sido demostrado sobre la reducción del consumo alimenticio en la rata obesa

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8684 de 1978

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

193
192

Expéditeur le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

INFORMATIONS RELATIVES AUX
OFFICES ELUS QUI ONT RECU
NOTIFICATION DE LEUR ELECTION

(règle 61.3 du PCT)

Destinataire

ROUSSEAU, Pierrick
Aventis Pharma S A
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

DIRECTION BREVETS

- 9 DEC 2002

PATENT DEPARTMENT

Date d'expédition (jour/mois/année)

01 décembre 2002 (01 12 02)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
ST00028

INFORMATION IMPORTANTE

Demande internationale no
PCT/FR01/03022Date du dépôt international (jour/mois/année)
01 octobre 2001 (01 10 01)Date de priorité (jour/mois/année)
04 octobre 2000 (04 10 00)

Déposant

AVENTIS PHARMA S.A etc

- 1 Le déposant est informé que le Bureau international a, conformément à l'article 31.7), notifié à chacun des offices suivants son élection

EP AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
National AU,BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

- 2 Les offices suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle ils sont notifiés de leur élection, la notification de leur élection leur sera envoyée par le Bureau international seulement à leur demande

AP GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
EA AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
OA BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National AE,AG,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,
ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,
MK,MW,MX,MZ,NZ,PH,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

3. Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices mentionnés ci-dessus avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité. Pour ce faire, il doit payer la ou les taxes nationales et, si elle est prescrite, une traduction de la demande internationale (article 39.1a) ainsi que, le cas échéant, une traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international (article 39.3b) et règle 74.1)

Certains offices ont fixé des délais supérieurs au délai mentionné ci-dessus. Pour des renseignements détaillés au sujet des délais applicables et des actes à accomplir à l'ouverture de la phase nationale auprès d'un office donné, voir le volume II du Guide du déposant du PCT

L'ouverture de la phase régionale européenne est différée jusqu'à l'expiration d'un délai de 31 mois à compter de la date de priorité pour la totalité des Etats désignés aux fins de l'obtention d'un brevet européen.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Moussa, Huynh Thi Thu Trang

no de téléphone (41-22) 338.83.38

d

JG
778

194
193

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT INFORMACIÓN RELATIVA PARA LAS OFICINAS LAS CUALES RECIBEN NOTIFICACIÓN DE SU ELECCIÓN (regla 61.3 del PCT)		Remitente: JUNTA INTERNACIONAL	
Fecha de expedición (hora/mes/año) Diciembre 1 de 2002 (01 12 02)		Destinatario ROUSSEAU, Pierre Aventis Pharma S.A. Dirección de Patentes 20 Avenue Raymond Aron F-92165 Antony Cedex FRANCIA	
Referencia del registro del depositante o de la persona autorizada ST00028		INFORMACIÓN IMPORTANTE	
Demanda internacional No. PCT/FR01/03022	Fecha de la demanda internacional (hora/mes/año) 1 DE OCTUBRE DE 2001 (01 10 01)	Fecha de prioridad (hora/mes/año) 4 DE OCTUBRE DE 2000 (04 10:00)	
Solicitante: AVENTIS PHARMA SA			
1 El solicitante informa a la Junta Internacional que conforme al (artículo 31 7), notifica a cada uno de sus funcionarios sobre su siguiente elección EP,AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR Nacional AU,BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US 2 Las siguientes oficinas responden a la siguiente según la cual ellos son notificados sobre su elección, la notificación de su elección será enviada a la Junta Internacional únicamente a su solicitud AP,GI,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,UG,ZW EA,AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM OA,BF,BJ,CF,CQ,CI,CM,GA,GN,GO,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TO Nacional AR,AG,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK, MW,MX,MZ,NZ,PF,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW 3 Se le recuerda al solicitante, que debe abordar la "fase nacional" ante cada una de las oficinas mencionadas anteriormente, antes de la fecha de vencimiento de 30 meses a partir de la fecha de prioridad. Para esto, deberá cancelar los aranceles nacionales y remitir, si está prescrita, una traducción de la solicitud internacional (artículo 39 1) a) el igual que una traducción de todo anexo del reporte de examen preliminar internacional (artículo 36.3) b) y la regla 74 1). Ciertas oficinas han fijado plazos superiores al plazo antes mencionado. Para mayor información detallada, sobre los plazos aplicables y sobre los actos que se deberán llevar a cabo con la apertura de la fase nacional ante una oficina dada de acuerdo con el volumen II de la Guía del solicitante de PCT La apertura de la fase regional europea se difiere hasta la expiración de un plazo de 31 meses contados a partir de la fecha de prioridad para la totalidad de los Estados designados con el fin de la obtención de una patente europea.			
Junta Internacional del OMP 34 Chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza		Funcionario autorizado	

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
RES. MIN JUSTICIA 0694 de 1978

8

DIRECTION BREVETS
22 AVR 2002
PATENT DEPARTMENT

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

Expéditeur le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire
ROUSSEAU, Pierrick
Aventis Pharma S A
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA
COMMUNICATION DE LA DEMANDE
INTERNATIONALE AUX OFFICES DÉSIGNÉS
(règle 47 1 c), première phrase, du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année)
11 avril 2002 (11 04 02)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
ST00028

AVIS IMPORTANT

Demande internationale n°
PCT/FR01/03022

Date du dépôt international (jour/mois/année)
01 octobre 2001 (01 10 01)

Date de priorité (jour/mois/année)
04 octobre 2000 (04 10 00)

Déposant
AVENTIS PHARMA S A etc

- 1 Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau International a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants
KP, KR, US

Conformément à la règle 47 1 c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

- 2 Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date
AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1 a-bis))

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau International le 11 avril 2002 (11 04 02) sous le numéro WO 02/28348

4. DELAIS pour la présentation d'une demande d'examen préliminaire international et pour l'ouverture de la phase nationale

Le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant, de 30 MOIS à compter de la date de priorité, non seulement en ce qui concerne tout office élu lorsqu'une demande d'examen préliminaire international aura été présentée avant l'expiration du délai de 19 mois à compter de la date de priorité (voir l'article 39 1)), mais également en ce qui concerne tout office désigné, en l'absence de présentation d'une telle demande d'examen, lorsque l'article 22 1) tel que modifié avec effet au 1er avril 2002 sera applicable audit office désigné. Pour plus de renseignements, voir la Gazette du PCT no.44/2001 du 1er novembre 2001, pages 18827, 18833 and 18835, ainsi que le bulletin PCT Newsletter, numéros d'octobre et de novembre 2001 et de février 2002

En pratique, des délais autres que celui de 30 mois vont continuer de s'appliquer, pour des durées variables, en ce qui concerne certains offices désignés et élus. Pour des mises à jour régulières quant aux délais applicables (20, 21, 30 ou 31 mois ou autre délai), office par office, on se reportera à la Gazette du PCT, au bulletin PCT Newsletter ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du Guide du déposant du PCT, accessibles sur le site Internet de l'OMPI, par l'intermédiaire de liens à partir de diverses pages du site, y compris celles de la Gazette, de la Newsletter et du Guide, à l'adresse suivante <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>

Quant à la présentation d'une demande d'examen préliminaire international, voir le Guide de déposant du PCT, volume I/A, chapitre IX. Seul un déposant qui est ressortissant d'un État contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international (actuellement, tous les États contractants du PCT sont liés par le chapitre II)

Le déposant est seul responsable du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

J Zahra

n° de télécopieur (41-22) 740 14.35

n° de téléphone (41-22) 338 81 11

J

2117P

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT AVISO DE INFORMACIÓN AL SOLICITANTE DE LA COMUNICACIÓN DE LA DEMANDA INTERNACIONAL PARA LAS OFICINAS DESIGNADAS (regla 47 I e. Primera fase, del PCT)		Remitente: JUNTA INTERNACIONAL Destinatario ROUSSEAU, Patrick Aventis Pharma S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron F-92165 Antony Cedex FRANCIA	
Fecha de expedición (hora/mes/año) 11 de abril de 2002 (11.04.02)		Referencia del registro del depositante o de la persona autorizada 8700028	
Demanda Internacional No. PCT/FR01/83023		Fecha de la demanda internacional (hora/mes/año) 01 DE OCTUBRE DE 2001 (01.10.01)	
Fecha de prioridad (hora/mes/año) 4 DE OCTUBRE DE 2000 (04.10.00)		AVISO IMPORTANTE	
Solicitante: AVENTIS PHARMA SA			
1. Por el presente se notifica que en la fecha antes mencionada como fecha de vencimiento de este aviso, La Junta Internacional ha comunicado, que como lo prevé el artículo 20, la demanda internacional para las oficinas designadas a continuación KP, KR, US En conformidad con la regla 47 I e), tercera frase, estas oficinas aceptan el presente aviso como evidencia determinante del hecho de que la comunicación de la demanda internacional o bien tuvo lugar en la fecha de expedición indicada en la parte superior, y el solicitante no debe presentar una copia de la demanda internacional a la oficina u oficinas designadas 2. Las siguientes oficinas reconocen a la exigencia según la cual esta comunicación debe ser efectuada en esta forma: AE, AG, AL, AM, AF, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GU, HK, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OA, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA La comunicación será efectuada únicamente a solicitud de estas oficinas, además, el solicitante no deberá enviar una copia de la demanda internacional a las oficinas en cuestión (regla 49 I) a-tis)) 3. El presente aviso está acompañado de una copia de la solicitud internacional publicada por la Junta Internacional del 11 de abril de 2002, bajo el número WO 02/28346 4. El plazo para la presentación de una demanda del examen preliminar internacional y para la apertura de la fase nacional El plazo aplicable para la apertura de la fase nacional será, bajo reserva de lo que se dice en el párrafo siguiente, de 30 meses a partir de la fecha de prioridad no solamente en lo que concierne a cualquier oficina elegida cuando una demanda de examen preliminar haya sido presentada antes de la expiración del plazo de 19 meses a partir de la fecha de prioridad, ver artículo 39, 1) sino que igualmente en lo que tenga que ver con todo oficio designado en momento de presentación de tal demanda de examen, cuando el artículo 22, 1 tal como ha sido modificado con efecto desde el 1 de abril de 2002 será aplicable al oficio designado. Para más información ver la gaceta del PCT No. 44 del 2001 del 1 de noviembre de 2001 página 19927, 19993 y 9935, lo mismo que el boletín PCT Newsletter, números de octubre y de noviembre de 2001 y de febrero de 2002. En práctica, algunos plazos difieren al de 30 meses, van a continuar aplicándose para duraciones variables en lo que concierne a ciertos oficios designados y elegidos, para actualizaciones regulares en cuanto a los detalles aplicables 20, 21, 30 o 31 mes otro) oficio por oficio se relaciona a la gaceta del PCT, al boletín del PCT Newsletter, lo mismo que a los capítulos sucesivos pertinentes en el volumen 2 de la guía del depositante del PCT, accesible sobre el sitio INTERNET del OMPI, por intermedio de vínculos a partir de diversas páginas del sitio comprendiendo aquellas de la gaceta de la Newsletter y de la guía a la dirección siguiente: http://www.wipo.int/pct/fr/index.html En cuando a la presentación de una demanda de examen preliminar véase la guía del depositante del PCT, volumen 1 a, capítulo 9, solamente un depositante que sea ciudadano de un Estado contratante del PCT, ligado por el segundo capítulo o que tenga su domicilio allí, podrá presentar una demanda de examen preliminar. Actualmente todos los estados contratantes del PCT se encuentran vinculados por el capítulo II. El depositante será el único responsable con relación a todo los plazos indicados arriba.			
Junta Internacional del OMPI 34 Chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza No. de teléfono (41-22) 740 14 35		Funcionario autorizado J Zahra No. de teléfono (41-22) 338 91 11	

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES ESPAÑOL
 RES MIN JUSTICIA 8604 de 1978

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

19X
196

PCT

Expéditeur le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION RELATIVE
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION
DU DOCUMENT DE PRIORITE

(Instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire

ROUSSEAU, Pierrick
Aventis Pharma S A
Direction Brevets
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cedex
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 06 novembre 2001 (06 11 01)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST00028	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR01/03022	Date du dépôt international (jour/mois/année) 01 octobre 2001 (01 10 01)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 04 octobre 2000 (04 10 00)
Déposant AVENTIS PHARMA S A etc	

- 1 La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17 1 a) ou b)
- 2 Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
3. Un astérisque(*) figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17 1 a) ou b). Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17 1 c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espace.
4. Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17 1 a) ou b), respectivement. Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17 1 c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espace.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
04 octo 2000 (04 10 00)	00/12646	FR	22 octo 2001 (22 10 01)

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41 22) 740 14.35	Fonctionnaire autorisé Brigitte WYSS (Fax 338 87 40) no de téléphone (41 22) 338.83.38
---	--

128
197

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT NOTIFICACIÓN RELATIVA A LA PRESENTACIÓN O A LA TRANSMISIÓN DEL DOCUMENTO DE LA PRIORIDAD (Instrucción administrativa 411 del PCT)		Receptor: JUNTA INTERNACIONAL Destinatario: ROUSSEAU, Patrick Aventis Pharma S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron F-92165 Antony Cedex FRANCIA	
Fecha de expedición (hora/mes/año) Noviembre 6 de 2001 (06 11 01)			
Referencia del registro del depositante o de la persona autorizada ST00028		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Demanda internacional No. PCT/FR 01/03022	Fecha de la demanda internacional (hora/mes/año) 1 de Octubre de 2001 (01 10.01)	Fecha de prioridad (hora/mes/año) 4 de octubre de 2000 (04.10.00)	
Solicitante: AVENTIS PHARMA SA			
1 La fecha de recepción (excepto cuando las letras "NR" aparecen en la columna derecha) para la oficina internacional del o de los documentos de prioridad correspondiente a la(s) demanda(s) enumerada (s) anteriormente se le notificará al solicitante. Excepto que exista una indicación contraria que incluya un asterisco al lado de la fecha de recepción, o de las letras "NR", en la columna derecha, el documento de prioridad en cuestión fue presentado o transmitido a la Oficina Internacional conforme a la Regla 17.1 a) o b) 2 Este formulario actualiza y reemplaza cualquier notificación relativa a la presentación o a la transmisión del documento de prioridad que fue enviado anteriormente. 3 un asterisco (*) que aparece al lado de la fecha de recepción en la columna derecha señala un documento de prioridad presentado o transmitido a la Oficina Internacional pero de manera inconforme con la regla 17.1 a) o b) En este caso, se le llama la atención al solicitante sobre la regla 17.1e) la cual estipula que ninguna oficina designada puede decidir no tener en cuenta la reivindicación de prioridad antes de haberle dado al solicitante la posibilidad de remitir el documento de prioridad dentro de un tiempo razonable en la especie 4 Las letras "NR" que figuran en la columna de la derecha señalan un documento de prioridad que la Oficina Internacional no ha recibido o que el solicitante no ha solicitado a la oficina encargada de preparar y de transmitir a la Oficina Internacional en conformidad con la regla 17.1 a) o b), respectivamente. En este caso, se le llama la atención al solicitante sobre la regla 17.1e que estipula que ninguna oficina designada puede decidir no tener en cuenta la reivindicación de prioridad antes de haber dado al depositante la posibilidad de remitir el documento de prioridad en un plazo razonable en la especie.			
Fecha de prioridad 4 de octubre de 2000 (04.10.00)	Demanda de prioridad No. 00/12646	Pagos oficina regional o oficina receptora según el PCT FR	Fecha de recepción del Documento de prioridad 22 de octubre de 2001 (22 10.01)
Oficina Internacional del OMPI 34 Chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza		Funcionario autorizado Dagmar WYSS (Fax 338.87 40)	

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES MIN JUSTICIA 6604 de 1979
6

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas		

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

DISEÑO INDUSTRIAL ()

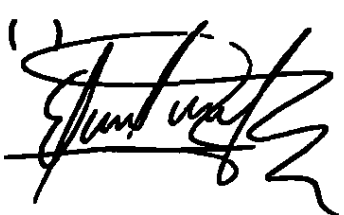
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

Firma Responsable: 



2020
Bogotá, D C ,

Doctor:
Gustavo Hollmann Restrepo
Apoderado
Aventis Pharma S.A.

Oficio N° 05940

ASUNTO:	Radicación N°	03-27339
	Solicitud Internacional	PCT/FR2001/03022
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 NOV. 2003.