



No. 06-038072- -00007-0000

Fecha: 2008-04-15 10:19:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 129

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Número del expediente: 06-38072

Solicitante: SANOFI-AVENTIS.

SOLICITUD

PUBLICADA

Apoderado: LUIS PATINO LEYVA

Título de la nueva creación o denominación del signo: "USO DE UN DERIVADO DE PIRAZOL PARA PREPARAR MEDICAMENTOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA DISPLIDEMIA Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA DISPLIDEMIA Y/O LA OBESIDAD."

Gaceta: 587

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE	Nombre: <u>PROCAPS S.A</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78B -201</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	Cual <u> </u>	
	Teléfono: <u>(571)3719900</u> Fax: <u>(571)3730818</u>	Número <u>890.106.527-5</u>	
	E-mail: <u> </u>		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95 OF 104</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Teléfono: <u>(571)2131213</u> Fax: <u>(571)6121979</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual <u> </u>	
		Número <u>51.975.664</u> TP <u>83823</u>	

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

119

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:

Eliana Bohorquez

C.C. 51.975.664

TP. 83823

120-3
170

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 06038072 ✓

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada "USO DE UN DERIVADO DE PIRAZOL PARA PREPARAR MEDICAMENTOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA DISPLIDEMIA Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA DISPLIDEMIA Y/O LA OBESIDAD"

Solicitante : SANOFL-AVENTIS.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 587 del 18 de enero de 2008

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de

ADA A
121

apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada **“USO DE UN DERIVADO DE PIRAZOL PARA PREPARAR MEDICAMENTOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA DISPLIDEMIA Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA DISPLIDEMIA Y/O LA OBESIDAD”**, cuyo titular es **SANOFI-AVENTIS**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular rimonabant. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese

Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 21 de abril de 2006, reivindicando prioridad bajo la solicitud FR20030012553 del 2003-10-24; FR20030014763 del 2003-12-15; FR20040001193 del 2004-02-05; y, FR20040003252 del 2004-03-26; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 587 del 18 de enero de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2005046689 del 26/05/2005.

2.2. La solicitud colombiana 06038072 objeto de la presente oposición, se refiere al uso de rimonabant para preparar productos medicinales que son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con obesidad y/o con dislipidemias, escogidas entre el síndrome metabólico y esteatosis; para la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico; para la prevención y el tratamiento de esteatosis; en el cual el rimonabant se combina con otra sustancia activa escogida entre una de las siguientes clases terapéuticas: - un antagonista del receptor de angiotensina II AT₁, solo o combinado con un diurético o con un antagonista de calcio; - un inhibidor

convertidor de enzimas, solo o combinado con un diurético; - un antagonista de calcio; - un bloqueador beta, solo o combinado con un diurético o con un antagonista de calcio; - un agente reductor de lipidos de la sangre o un agente reductor de colesterol de la sangre; - un agente anti-diabético; - otro agente anti-obesidad; en el cual el rimonabant se usa en una dosis de entre 5 mg y 50 mg. Además se refiere a una composición farmacéutica que contiene, en combinación rimonabant y un antagonista del receptor de angiotensina II AT₁, sola o combinada con un diurético; que contiene, en combinación, rimonabant e irbesartan; que contiene en combinación, rimonabant, irbesartan e hidroclorotiazida; que contiene, en combinación, rimonabant y un inhibidor convertidor de enzimas, sola o combinada con un diurético; que contiene, en combinación, rimonabant y un antagonista de calcio; que contiene, en combinación, rimonabant y un beta-bloqueador, sola o combinada con un diurético o con un antagonista de calcio; y, que contiene, en combinación, rimonabant y un agente reductor del colesterol de la sangre.

- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de*

procedimiento (...)”, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- “No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: FR2758723 publicada el 31 de julio de 1998.
- D2: WO0228346 publicada el 11 de abril de 2002.

2.5. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción revela el uso de un antagonista receptor central canabinoide, sólo o combinado con un compuesto para regular desórdenes metabólicos, en

particular un agonista receptor beta 3-adrenergico, para preparar medicinas útiles para tratar desórdenes de apetito. Particularmente en las páginas 1 línea 3 línea 10 a 23, pagina 4 línea 4 a 7, página 9 línea 14 a 18 y reivindicaciones 1, 5, 6, 10, 11 y 22 revela el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de receptores CB1 canabinoide como por ejemplo el rimonabant para el tratamiento de la obesidad. Esta anterioridad D1, define que los antagonistas de receptores CB1 canabinoide pueden ser utilizadas en asociación con otro principio activo tal como un hipolipemico (ver pagina 4 líneas 8 a 19 y página 11 líneas 1 a 6 así como las reivindicaciones 12, 19 y 30). Por lo tanto además que la presente solicitud comprende un uso no patentable a luz de la norma colombiana, también revela una combinación que no es novedosa como lo indica esta solicitud anterior D1 de 1998 que revela con anterioridad tal combinación usualmente usada para el tratamiento de la obesidad. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Ahora bien, el documento D2 revela una asociación de un antagonista receptor CB1 y sibutramina, composiciones farmacéuticas que contienen dicha combinación y el uso para tratar la obesidad. En particular dicha anterioridad D2 define en la página 1 línea 5 a 25, página 30 línea 9 a 15; pagina 32 línea 1 a 5; se refiere al uso de una

combinación de un antagonista receptor CB1 y una sibutramina, conocido como un agente antiobesidad. Como tal dicho documento D2, revela que el antagonista receptor CB1 es preferiblemente el rimonabant tal y como lo define en lapágina 28, líneas 4 a 8. Ahora bien, como lo revela dicha anterioridad D2, el tratamiento de la obesidad con rimonabant no es novedosa, donde dicho conocimiento en combinación con aquel revelado en la solicitud D1 puede derivar de manera evidente que este rimonabant es útil en dicho tratamiento sólo o en combinación con otro activo hipolipémico o en combinación con sibutramina tales como los revelados en este documento D2, de manera que cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera evidente a una composición tal y como aquella revelada en la presente solicitud. Por lo tanto, visto dicho documento D2 en combinación con el documento D1, la presente solicitud carece evidentemente de altura inventiva.

2.7. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD y con base en el documento D2, carece de ALTURA INVENTIVA.

2.8. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana **06038072** no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con los tres requisitos necesarios para su protección.

2.9. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.9.1. CARECE DE NOVEDAD: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 24 de octubre de 2003 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, combine un compuesto farmacéutico que un antagonista de receptores CB1 canabinoide como por ejemplo el rimonabant para el tratamiento de la obesidad con un hipolipemico, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.2. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*. A la fecha de prioridad, 24 de octubre de 2003, a partir del documento D2 en combinación con D1, puede llegar de

manera evidente que este rimonabant es útil en dicho tratamiento sólo o en combinación con otro activo tal anti-obesidad tales como los revelados en este documento D2 para tratar la obesidad, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9.3. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486

de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.10. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que*

sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”. La solicitud pretendida no cumple con los tres requisitos de patentabilidad.

2.11. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y negar el registro Patente de invención denominada **“USO DE UN DERIVADO DE PIRAZOL PARA PREPARAR MEDICAMENTOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA DISPLIDEMIA Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA DISPLIDEMIA Y/O LA OBESIDAD”**, cuyo titular es **SANOFLAVENTIS**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 587 del 18 de enero de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: FR2758723 publicada el 31 de julio de 1998.

1317A
131

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

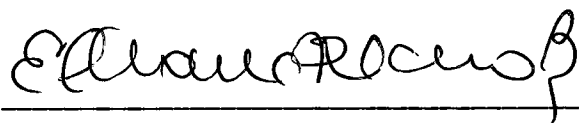
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: FR2758723 publicada el 31 de julio de 1998.
 - D2: WO0228346 publicada el 11 de abril de 2002.

132-15
132

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

133¹⁶
133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30,324
FECHA : ABRIL 15 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-038072- -00007-0000

2008-04-15 10:19:42 Dep 2020 NUECREACIONE
CALLE 11 PATENTE VIII Ave. 379 FASENACIONAL II
ACT 400 OPCIOBSERVTER Folios: 129

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4767293	09/04/2008	1,596,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **06.038.072**, titulada "**USO DE UN DERIVADO DE PIRAZOL PARA PREPARAR MEDICAMENTOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA DISPLIDEMIA Y LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA DISPLIDEMIA Y/O LA OBESIDAD**", cuyo titular es **SANOFI-AVENTIS.**, publicada en la gaceta No. 587 del 18 de Enero de 2008.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 7 días del mes de Abril de 2008.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923
NIT: 890.106.527-5
Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA NOTARIA SEGUNDA

ADV [illegible] NOMBRE SEGURA

NOTARIA [illegible] DE BARRANQUILLA

CERTIFICA

Que la(s) firma(s) que aparece(n) en el documento que antecede se asemeja(n) a la(s) de WALTER

TANAKA TATEKAWA

Que aparece(n) [illegible] en esta Notaria previa confrontación a sus mismas.

(Decreto 3411/71)

Barranquilla 08 de ABRIL de 2008

LA NOTARIA _____

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA SEGUNDA
2a.
MARTA L. ROJAS ZAMBRANO
Notaria Encargada
CIRCULO DE BARRANQUILLA

PRESENTACIÓN PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante la
NOTARIA DIECIOCHO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

personalmente por [illegible]

[illegible]

quien exhibió la c.c. 5935664 de B7

y Tarjeta Profesional No. 83823 C.S.J.

Fecha 14 ABR 2008

[Handwritten signature]

Gonzalo Espinel Quintana
NOTARIO (E)

[Circular stamp: REPUBLICA DE COLOMBIA, NOTARIA 18 DE BOGOTÁ D.C.]

[Handwritten signature]



***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303911.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A. "PROCAPS S.A.".-----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----
SIGLA: PROCAPS.

***** C O N T I N U A *****



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.
NIT No: 890.106.527-5.
MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:
CL 80 No 78 B - 201.
De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o in-

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

dustrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,224,500,000	*****1,224,500	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir

***** C O N T I N U A *****



CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot	CC.*****72,219,541
2. Minski Deitel Daniel	*****
3. Minski Sharon	PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal.	
Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con
las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de -----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria,
tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en
los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir,
renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales,
cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben
aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal
de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o
compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por
las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo
ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se
determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para
que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías
y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día
que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA
TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----
VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial -----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, y al señor ANTONIO VARELA DIAZ CC.No.72.004.699,
para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriban -----
declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este -----
obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y -----
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON -----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio -----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN -----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores
de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o
nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 19 de Marzo de 2008.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en

***** C O N T I N U A *****

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 758 723

②① N° d'enregistrement national :

97 00870

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 31/445 // (A 61 K 31/445, 31:22)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 28.01.97.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 31.07.98 Bulletin 98/31.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SANOFI SOCIETE ANONYME — FR.

⑦② Inventeur(s) : MARUANI JEANNE et SOUBRIE PHI-
LIPPE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

⑤④ UTILISATION DES ANTAGONISTES DES RECEPTORS AUX CANNABINOIDES CENTRAUX POUR LA
PREPARATION DE MEDICAMENTS.

⑤⑦ L'invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des
récepteurs aux cannabinoïdes centraux, seul ou en asso-
ciation avec un composé régulateur des désordres métabo-
liques, notamment un agoniste du récepteur β_3 -
adrénergique, pour la préparation de médicaments utiles
dans le traitement des troubles de l'appétence. §

FR 2 758 723 - A1



La présente invention concerne une nouvelle utilisation des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes centraux dits récepteurs CB1.

Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation des antagonistes des récepteurs CB1 pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les troubles de l'appétence. Les médicaments utiles pour traiter les troubles de l'appétence sont destinés à réguler les désirs de consommation, en particulier pour la consommation de sucres, de carbohydrates, d'alcool ou de drogues et plus généralement d'ingrédients appétissants.

Dans la présente description et dans les revendications, on désigne par troubles de l'appétence,

- les troubles liés à une substance, et notamment abus d'une substance et/ou dépendance à une substance,

- les troubles des conduites alimentaires, notamment susceptibles d'entraîner un surpoids, quel qu'en soit l'origine, par exemple: boulimie, appétence aux sucres, diabète non insulino-dépendant.

Par substances on entend des ingrédients appétissants tels que les sucres, carbohydrates, alcools ou drogues.

La présente invention se rapporte donc également à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1 pour préparer des médicaments utiles dans le traitement de la boulimie et de l'obésité y compris l'obésité liée au diabète de type II (diabète non insulino-dépendant) ou plus généralement de toute maladie se traduisant par un surpoids du patient, ainsi que dans le traitement de l'abus de drogues ou de la dépendance aux drogues.

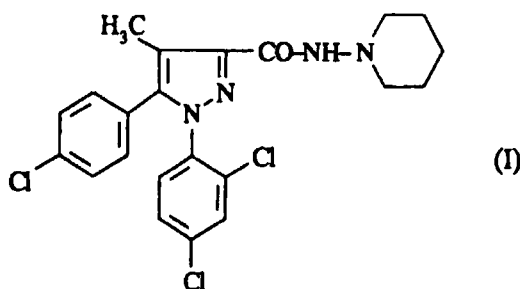
Le delta-9 tétrahydrocannabinol ou Δ^9 -THC est le principal constituant actif extrait de Cannabis sativa (Tuner, 1985 ; In Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité couplés aux protéines G. Deux types de récepteurs sont actuellement décrits : les récepteurs CB1, présents majoritairement au niveau du système nerveux central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et les récepteurs CB2 présents dans le système immunitaire (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365, 61-65). La caractérisation de ces récepteurs a été rendue possible par la mise au point de ligands synthétiques tels que le CP 55,940 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, 247, 1046-4051), le WIN 55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, 264, 1352-1363) et, plus

récemment, par la découverte d'un antagoniste sélectif des récepteurs CB1 : le SR 141716 A (M. Rinaldi-Carmona et al., FEBS Lett., 1994, 350, 240-244).

Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes ont été décrites dans plusieurs brevets ou demandes de brevets, notamment la demande européenne EP-576 357, qui décrit des dérivés du pyrazole, et la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane.

Plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, également dénommé SR 141716, de formule :



ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvates, sont décrits dans la demande de brevet européen EP-656 354, comme antagonistes des récepteurs centraux CB₁.

Le SR 141716 A est le chlorhydrate du SR 141716.

Il est connu que le delta-9 tétrahydrocannabinol dont la dénomination commune internationale est Dronabinol est utilisé pour le traitement de l'anorexie, notamment chez les patients souffrant du SIDA (J. Pain Symptom Manage, 1995, 10 (2), 89-97) ou du cancer (J. Palliat. Care., 1994, 10 (1), 14-18).

De plus il est décrit que le SR 141716 et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs centraux aux cannabinoïdes peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit, notamment en tant qu'anorexigène, et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes.

Les anorexigènes classiques provoquent une diminution de l'appétit qui est généralement indépendante des substances alimentaires à consommer.

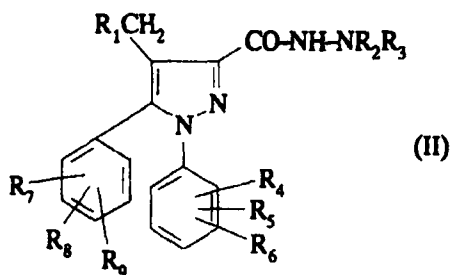
De façon surprenante, on a maintenant trouvé que les antagonistes des récepteurs CB1 ont une propriété spécifique en agissant de façon élective sur les troubles des comportements consommatoires vis-à-vis des substances appétissantes.

Ainsi, l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1 permet de réguler le désir de consommation pour des éléments non essentiels de l'alimentation tels que les sucres en excès, les carbohydrates en excès, l'alcool ou les drogues.

En effet, après avoir conduit des essais chez l'animal, on a observé un comportement nouveau de celui-ci : l'animal ne manifeste plus d'appétence spontanée pour l'ingrédient qui lui procure habituellement un plaisir tel que le sucre ou l'alcool, par exemple. Ce manque d'appétence se manifeste également lorsque l'animal a été prétraité par un neuropeptide connu pour augmenter l'appétit tel que le neuropeptide Y (NPY) par exemple.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1 pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement des troubles de l'appétence.

Les antagonistes des récepteurs CB1 appropriés aux fins de l'invention sont en particulier les composés de formule :



dans laquelle :

- R₁ représente l'hydrogène, un fluor, un hydroxy, un (C₁-C₅)alcoxy, un (C₁-C₅)alkylthio, un hydroxy(C₁-C₅)alcoxy, un groupe -NR₁₀R₁₁, un cyano, un (C₁-C₅)alkylsulfonyl ou un (C₁-C₅)alkylsulfinyl ;
- R₂ et R₃ représentent un (C₁-C₄)alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou par un (C₁-C₃)alcoxy ;
- R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène ou un trifluorométhyle, et lorsque R₁ représente un fluor, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ peuvent également représenter un fluorométhyle ; à la condition que l'un au moins des substituants R₄ ou R₇ soit différent de l'hydrogène ;
- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un

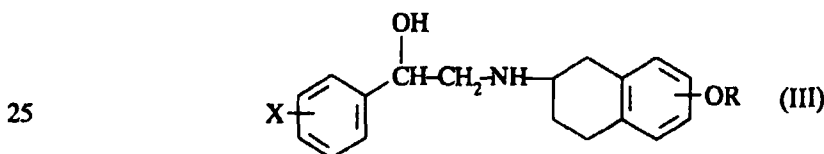
radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle et pipérazin-1-yle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ; ainsi que leurs sels et leurs solvates.

5 Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvates pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement des troubles de l'appétence.

10 Selon la présente invention, on peut également utiliser les antagonistes des récepteurs CB1 en association avec un autre principe actif pour préparer des médicaments utiles pour le traitement des troubles de l'appétence, notamment pour le traitement des troubles des conduites alimentaires ; on peut utiliser une composition pharmaceutique comprenant en association un antagoniste des récepteurs CB1 et un composé régulateur des désordres métaboliques, notamment un agoniste du récepteur β₃-adrénergique ci-après dénommé β₃-agoniste.

15 Ainsi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un antagoniste des récepteurs CB1 et un régulateur des désordres métaboliques, comme par exemple des hypolipémiants, hypolypémiants ou lipolytiques. Plus particulièrement, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un antagoniste des récepteurs CB1 et un β₃-agoniste.

20 Des β₃-agonistes utiles pour l'utilisation selon la présente invention sont les composés de formule :



dans laquelle

- X représente l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle ou un (C₁-C₄)alkyle;
- R représente l'hydrogène ou un méthyle, non substitué ou substitué par un carboxy
- 30 ou un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en (C₁-C₆).

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, indiqués dans EP 0 211 721 et EP 0 303 546 comme spasmolytiques intestinaux.

Parmi les composés de formule (III), les composés:

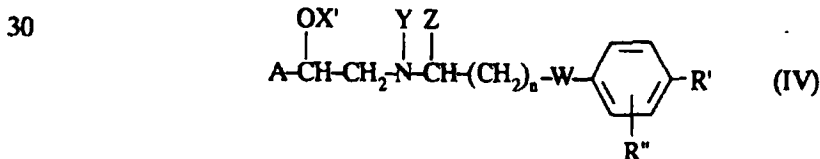
- * 2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- 35 * 2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-(3-chlorophényl)éthanol;

- * 2-[(7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-(3-chlorophényl) éthanol;
- * 2-[(7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- 5 * (1R,2'RS)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * (1S,2'RS)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- 10 * (+)-(1R)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * (+)-(1S)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * (-)-(1R)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- 15 * (-)-(1S)-2-[(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)amino]-1-phényléthanol;
- * N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine;
- 20 * N-[(2R)-7-méthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont des composés particulièrement avantageux.

25 La N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine (SR 58611) et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont tout particulièrement avantageux, notamment son sel avec l'acide chlorhydrique, le SR 58611 A.

D'autres β_3 -agonistes utiles pour l'utilisation selon la présente invention sont les composés de formule :



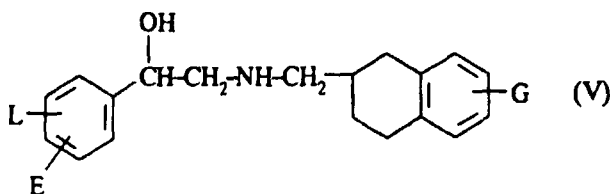
dans laquelle

35 - n est 1, 2 ou 3;

- 27
147
149
- A représente un benzofuran-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène ou par un (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle;
 - R' représente
 - l'hydrogène;
 - 5 - un (C₁-C₆)alkyle;
 - un groupe fonctionnel choisi parmi un groupe hydroxy, (C₁-C₆)alcoxy, (C₂-C₆)alcényloxy, (C₂-C₆)alcynioxy, (C₃-C₈)cycloalkyloxy, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alcoxy, benzyloxy, phénoxy, mercapto, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alcénylthio, (C₂-C₆)alcynylthio, (C₃-C₈)cycloalkylthio, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, benzylthio, phénylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyle, (C₂-C₆)alcénysulfinyle, (C₂-C₆)alcynysulfinyle, (C₃-C₈)cycloalkylsulfinyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfinyle, benzylsulfinyle, phénysulfinyle, (C₁-C₆)alkylsulfonyle, (C₂-C₆)alcénysulfonyle, (C₂-C₆)alcynysulfonyle, (C₃-C₈)cycloalkylsulfonyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyle, benzylsulfonyle, phénysulfonyle, cyano, nitro, amino non substitué ou substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, benzyle et phényle, carboxy, alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆), (C₂-C₆)alcényloxycarbonyle, (C₂-C₆)alcynioxycarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyloxycarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alcoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phénoxycarbonyle ou carbamoyle non substitué ou substitué sur le groupe amino par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, benzyle et phényle;
 - 25 - un groupe R^m choisi parmi un groupe (C₁-C₆)alkyle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcényle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcynyle substitué par un groupe fonctionnel, phényl(C₁-C₆)alkyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcényle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcynyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, benzyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel et phényle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, le groupe fonctionnel étant tel que défini ci-dessus;
 - 30
 - 35

- un groupe $O-R'''$, $S-R'''$, $SO-R'''$ ou SO_2-R''' dans lequel R''' est tel que défini ci-dessus;
 - un groupe $NR''R^*$, où R''' est tel que défini ci-dessus et R^* représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R''' , ou bien R''' et R^* forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
 - un groupe $COOR'''$ ou un groupe $CO-SR'''$ dans lequel R''' est tel que défini ci-dessus;
 - un groupe $CONR''R^*$ où R''' est tel que défini ci-dessus et R^* représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R''' , ou bien R''' et R^* forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
 - un groupe $SO_2NR''R^*$ où R''' est tel que défini ci-dessus et R^* représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R''' , ou bien R''' et R^* forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
 - R'' représente l'hydrogène; un halogène; un (C_1-C_6) alkyle; un groupe fonctionnel tel que défini ci-dessus; un groupe OR''' , R''' étant tel que défini ci-dessus; un groupe $COOR'''$, R''' étant tel que défini ci-dessus; ou un groupe $CONR''R^*$ où R''' est tel que défini ci-dessus et R^* représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R''' , ou bien R''' et R^* forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
 - W représente une liaison directe ou un atome d'oxygène;
 - X' représente l'hydrogène, un (C_1-C_6) alkyle ou un (C_1-C_6) alkylcarbonyle;
 - Y représente l'hydrogène ou un groupe $A'-CH(OH)-CH_2-$, A' étant identique à A , mais autre que benzofuran-2-yle; ou bien
 - X' et Y , pris ensemble, forment un groupe méthylène, éventuellement substitué par un alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C_1-C_6) ; un groupe éthylène, éventuellement substitué par un groupe oxo; ou un groupe 1,3-propylène;
 - Z représente l'hydrogène ou un (C_1-C_6) alkyle;
- ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, indiqués dans EP 0 255 415 comme spasmolytiques intestinaux.

D'autres β_3 -agonistes encore utiles pour l'utilisation selon la présente invention sont les composés de formule :



5

dans laquelle

- E représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un phényle, un nitro, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle;
 - L représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un phényle, un nitro ou un atome d'halogène ou bien E et L, ensemble, représentent un groupe -CH=CH-CH=CH- ou CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ; et
 - G représente l'hydrogène, un atome de chlore, un hydroxy ou un groupe OG' où G' représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyl, carboxy ou (C₃-C₇)cycloalkyle; un (C₃-C₇)cycloalkyl ou un (C₂-C₄)alcanoyl ;
- ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, indiqués dans EP 0 436 435 comme spasmolytiques intestinaux.

15

20

Parmi les composés de formule (V), la N-[(2R)-(6-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine (SR 59104), la N-[(2R)-(7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl)méthyl]-(2R)-2-hydroxy-2-(3-chlorophényl)éthanamine (SR 59119), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont des composés particulièrement avantageux.

25

30

35

D'autres composés β₃-agonistes avantageux selon la présente invention sont le composé BRL 35135 décrit dans EP 23385; le composé CL 316243 décrit dans US 5 061 727; le composé AZ 002 décrit dans EP 218440; le composé BMS 187257 décrit dans US 5 321 036 ; le composé ZD 7114 décrit dans EP 473 285 ; le composé RO 40-2148 décrit dans Am. J. Clin. Nutr., 1992, 55 (1, Suppl.), 249S-251S ; ainsi que les produits décrits dans les brevets/demandes de brevet suivants : WO96/35671, WO96/35670, WO96/16038, WO96/04233, WO95/33724, WO95/29159, EP659737, WO95/04047, EP516349, EP473285, EP23385, EP21636, EP 7205, JP08198866, JP08165276, JP08157470, WO96/16938, EP714883, WO96/04234, US 5 488 064, US 5 482 971, US 5 491 134, WO95/29159, WO95/33724, ZA9409874, WO95/29903, US 5 461 163, WO95/25104, EP659737, JP07112958, WO95/8527, WO95/07284, JP07025756, WO95/03289, WO95/04047, WO95/01170, WO94/29290, US 5 373 020, JP06293664, WO94/12166 et US 5 451 677.

150
150

Pour son utilisation en tant que médicament, un composé antagoniste des récepteurs CB1, seul ou en association avec un β_3 -agoniste, doit être formulé en composition pharmaceutique.

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

15 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient de 0,5 à 1000 mg, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 2 à 200 mg d'antagoniste des récepteurs CB1 par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

20 Lorsqu'il s'agit de l'association de 2 principes actifs, l'unité de dosage contient de 0,5 à 600 mg, avantageusement de 1 à 400 mg, de préférence de 2 à 200 mg de composé antagoniste des récepteurs CB1 et de 0,5 à 600 mg, avantageusement de 2 à 400 mg préférentiellement de 10 à 250 mg de l'autre principe actif, notamment de β_3 -agoniste.

25 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au(x) principe(s) actif(s) micronisé(s) ou non un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou
30 retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif ou les principes actifs avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

35 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du

méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

5 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

10 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

15 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

20 Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

25 Le principe actif ou les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

30 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

35 Selon un autre aspect de l'invention, l'antagoniste des récepteurs CB1 et le régulateur des désordres métaboliques, notamment le β_3 -agoniste, peuvent être administrés de manière simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps pour le traitement des troubles de l'appétence, notamment pour le traitement des troubles des conduites alimentaires.

L'invention concerne donc également une trousse pour le traitement des troubles de l'appétence par administration simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps d'un antagoniste des récepteurs CB1 et d'un régulateur des désordres métaboliques, notamment un β_3 -agoniste, dans laquelle ledit antagoniste des récepteurs CB1 et ledit régulateur des désordres métaboliques, notamment ledit β_3 -agoniste, sont dans des compartiments distincts et éventuellement dans des conditionnements différents.

Plus particulièrement, ladite trousse contient le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates, et la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

ESSAI N° 1 : Effet du SR 141716 A sur la prise d'une solution de sucre chez le rat.

L'expérience est réalisée selon W.C. Lynch et al., *Physiol. Behav.*, 1993, 54, 877-880.

Des rats mâles Sprague-Dawley pesant 190 à 210 g sont dans un cycle lumineux normal (de 7 heures du matin à 19 heures) et reçoivent de l'eau et de la nourriture ad libitum.

Pendant 6 jours, entre 11 heures et 15 heures, la nourriture et les biberons d'eau sont enlevés et ils sont habitués à boire une solution de sucre à 5 %.

Les rats buvant moins de 3 g de solution de sucre sont éliminés.

Le septième jour on réalise l'essai en procédant de la façon suivante :

9 heures : retrait de la nourriture,

10 heures : administration du SR 141716 A par voie orale,

11 heures = T0 : mise en place de biberons contenant une solution pesée de solution de sucre,

T + 1 heures, T + 2 heures, T + 3 heures, T + 4 heures : mesure de la consommation de sucre par pesée des biberons

TABLEAU 1

Traitement p.o.	Nombre de rats	Consommation solution sucrose en g			
		1 Heure	2 Heures	3 Heures	4 Heures
Véhicule 2 ml/kg	8	11,33 ± 2,50	17,74 ± 4,00	22,50 ± 4,83	28,34 ± 5,01
SR 141716 A 0,3 mg/kg	6	5,18 ± 1,61	9,18 ± 2,12	12,49 ± 4,47	16,10 ± 3,95
SR 141716 A 1 mg/kg	6	3,27* ± 1,40	3,61** ± 1,40	5,65* ± 2,23	7,43** ± 2,81
SR 141716 A 3 mg/kg	6	2,95* ± 1,20	5,41* ± 1,33	6,96* ± 2,15	8,58** ± 2,92

* p < 0,05 ; ** p < 0,01, test de Dunnett.

D'après les résultats reportés dans le TABLEAU 1, on constate que l'administration du SR 141716 A réduit très nettement la consommation d'eau sucrée, dès la dose de 0,3 mg/kg.

ESSAI N° 2 : Effet du SR 141716 A sur la consommation d'une solution alcoolique chez la souris.

Des souris mâles C 57 BL 6 (Iffa-Credo) sont isolées le jour de leur arrivée dans une animalerie en cycle inversé (nuit de 10 heures à 22 heures) avec 2 biberons remplis d'eau. Après 1 semaine, l'un des biberons d'eau est remplacé par un biberon rempli d'une solution d'alcool à 10 % pendant 6 heures de test. Chaque jour, 30 minutes avant la mise en contact avec le biberon d'alcool, les souris sont traitées par voie sous-cutanée avec du SR 141716 A. Les quantités d'alcool et d'eau bues sont mesurées au bout de 6 heures. Le test est répété pendant 4 jours.

TABLEAU 2

Traitement mg/kg/sc SR 141716 A	Nombre de souris	Quantité d'alcool bue en g à J4	Quantité d'eau bue en g
Véhicule	20	1,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1
0,1	10	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,3
0,3	10	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,3
1	10	1,1 ± 0,2**	1,3 ± 0,1
3	10	1,0 ± 0,2**	1,6 ± 0,3

** p < 0,01, test de Dunnett.

Les résultats montrent que pour les animaux traités, la consommation d'alcool diminue de façon très sensible : de $1,9 \pm 0,1$ g pour un animal non traité à $1,0 \pm 0,2$ g pour un animal ayant reçu 3 mg/kg de SR 141716 A ; parallèlement, la consommation d'eau a augmenté : de $1,1 \pm 0,1$ à $1,6 \pm 0,3$ g.

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

	SR 141716 micronisé	1,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	103,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
10	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

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

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

	SR 141716 A micronisé	10,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	94,33 mg
20	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthylcellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
25	Stéarate de magnésium	1,70 mg

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

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

	SR 141716 micronisé	30,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
30	Lactose monohydrate	74,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthylcellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
35	Stéarate de magnésium	1,70 mg

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

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

	SR 141716 micronisé	30,00 mg
	Lactose monohydrate	Q.S.
5	Amidon de maïs	40,00 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose 6cP	5,00 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Carboxyméthylcellulose de sodium réticulée	10,00 mg
	Stéarate de magnésium	2,00 mg

10

Pour un comprimé terminé à 200 mg.

EXEMPLE 5 Comprimé de 30 mg d'antagoniste des récepteurs CB1 et de 200 mg de β_3 -agoniste.

	SR 141716 micronisé	30,00 mg
15	SR 58611 A exprimé en base	200,00 mg
	Lactose monohydrate	Q.S.
	Polyvidone	15,00 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Carboxyméthylcellulose de sodium réticulée	10,00 mg
20	Stéarate de magnésium	5,00 mg

Pour un comprimé terminé à 500 mg.

EXEMPLE 6 Comprimé de 10 mg d'antagoniste des récepteurs CB1 et de 100 mg de β_3 -agoniste.

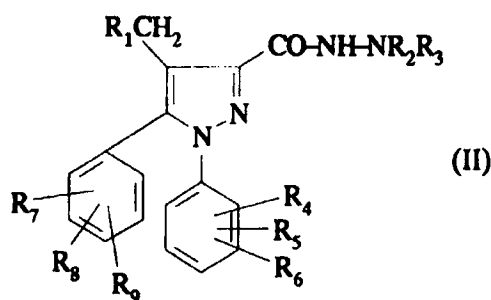
25	SR 141716 micronisé	10,00 mg
	SR 58611 A exprimé en base	100,00 mg
	Amidon de maïs	30 mg
	Lactose monohydrate	Q.S.
	Hydroxypropylméthylcellulose 6cP	5,00 mg
30	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Carboxyméthylamidon de sodium	6,00 mg
	Stéarate de magnésium	3,00 mg

35

Pour un comprimé terminé à 300 mg.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1 pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les troubles de l'appétence.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments destinés à réguler les désirs de consommation.
3. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des troubles liés à une substance.
- 10 4. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des troubles des conduites alimentaires.
5. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de l'obésité.
6. Utilisation selon la revendication 5, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de l'obésité liée au diabète non insulino-dépendant.
- 15 7. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de toute maladie se traduisant par un surpoids du malade.
8. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de la boulimie.
9. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de l'abus de drogues ou de la dépendance aux drogues.
- 20 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB1 est un composé de formule :



dans laquelle :

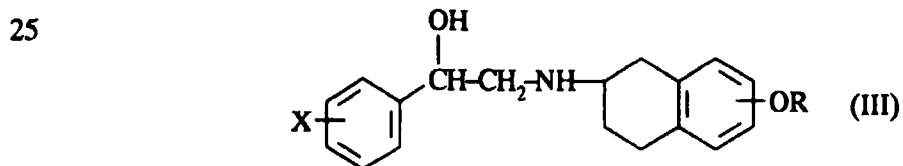
- R_1 représente l'hydrogène, un fluor, un hydroxy, un (C_1-C_5) alcoxy, un (C_1-C_5) alkylthio, un hydroxy (C_1-C_5) alcoxy, un groupe $-NR_{10}R_{11}$, un cyano, un (C_1-C_5) alkylsulfonyle ou un (C_1-C_5) alkylsulfinyle ;

- R_2 et R_3 représentent un (C_1-C_4) alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à

10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou par un (C₁-C₃)alcoxy ;

- 5 - R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène ou un trifluorométhyle, et lorsque R₁ représente un fluor, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et/ou R₉ peuvent également représenter un fluorométhyle ; à la condition que l'un au moins des substituants R₄ ou R₇ soit différent de l'hydrogène ;
- 10 - R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle et pipérazin-1-yle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₄)alkyle ;
- un de ses sels ou un de leurs solvates.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB1 est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.
- 15 12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, 10 ou 11, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB1 est associé à un régulateur des désordres métaboliques.
- 20 13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que ledit régulateur des désordres métaboliques est un β₃-agoniste.
14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit β₃-agoniste est un composé de formule :

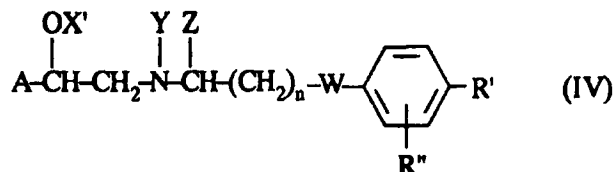


dans laquelle

- 30 - X représente l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle ou un (C₁-C₄)alkyle;
- R représente l'hydrogène ou un méthyle, non substitué ou substitué par un carboxy ou un alcoxycarbonyl dont l'alcoxy est en (C₁-C₆) ;
- ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 35 15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que ledit β₃-agoniste est la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-

(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

16. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit β_3 -agoniste est un composé de formule :

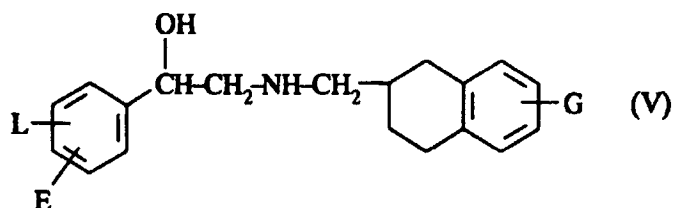


dans laquelle

- n est 1, 2 ou 3;
- A représente un benzofuran-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène ou par un (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle;
- R' représente
 - l'hydrogène;
 - un (C₁-C₆)alkyle;
 - un groupe fonctionnel choisi parmi un groupe hydroxy, (C₁-C₆)alcoxy, (C₂-C₆)alcényloxy, (C₂-C₆)alcynioxy, (C₃-C₈)cycloalkyloxy, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alcoxy, benzyloxy, phénoxy, mercapto, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alcénylthio, (C₂-C₆)alcynylthio, (C₃-C₈)cycloalkylthio, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, benzylthio, phénylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyle, (C₂-C₆)alcénysulfinyle, (C₂-C₆)alcynylsulfinyle, (C₃-C₈)cycloalkylsulfinyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfinyle, benzylsulfinyle, phénysulfinyle, (C₁-C₆)alkylsulfonyle, (C₂-C₆)alcénysulfonyle, (C₂-C₆)alcynylsulfonyle, (C₃-C₈)cycloalkylsulfonyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyle, benzylsulfonyle, phénysulfonyle, cyano, nitro, amino non substitué ou substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, benzyle et phényle, carboxy, alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆), (C₂-C₆)alcényloxycarbonyle, (C₂-C₆)alcynioxycarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyloxycarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alcoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phénoxycarbonyle ou carbamoyle non substitué ou substitué sur le groupe amino par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, benzyle et phényle;

- 5 - un groupe R''' choisi parmi un groupe (C₁-C₆)alkyle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcényle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcynyle substitué par un groupe fonctionnel, phényl(C₁-C₆)alkyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcényle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcynyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, benzyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel et phényle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, le groupe fonctionnel étant tel que défini ci-dessus;
- 10 - un groupe O-R''', S-R''', SO-R''' ou SO₂-R''' dans lequel R''' est tel que défini ci-dessus;
- 15 - un groupe NR'''R*, où R''' est tel que défini ci-dessus et R* représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R''', ou bien R''' et R* forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- 20 - un groupe COOR''' ou un groupe CO-SR''' dans lequel R''' est tel que défini ci-dessus;
- 25 - un groupe CONR'''R* où R''' est tel que défini ci-dessus et R* représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R''', ou bien R''' et R* forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- 30 - R'' représente l'hydrogène; un halogène; un (C₁-C₆)alkyle; un groupe fonctionnel tel que défini ci-dessus; un groupe OR''', R''' étant tel que défini ci-dessus; un groupe COOR''', R''' étant tel que défini ci-dessus; ou un groupe CONR'''R* où R''' est tel que défini ci-dessus et R* représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R''', ou bien R''' et R* forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- 35 - W représente une liaison directe ou un atome d'oxygène;
- X' représente l'hydrogène, un (C₁-C₆)alkyle ou un (C₁-C₆)alkylcarbonyle;

- Y représente l'hydrogène ou un groupe A'-CH(OH)-CH₂-, A' étant identique à A, mais autre que benzofuran-2-yle; ou bien
 - X' et Y, pris ensemble, forment un groupe méthylène, éventuellement substitué par un alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆); un groupe éthylène, éventuellement substitué par un groupe oxo; ou un groupe 1,3-propylène;
 - Z représente l'hydrogène ou un (C₁-C₆)alkyle; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
17. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit β₃-agoniste est un composé de formule :

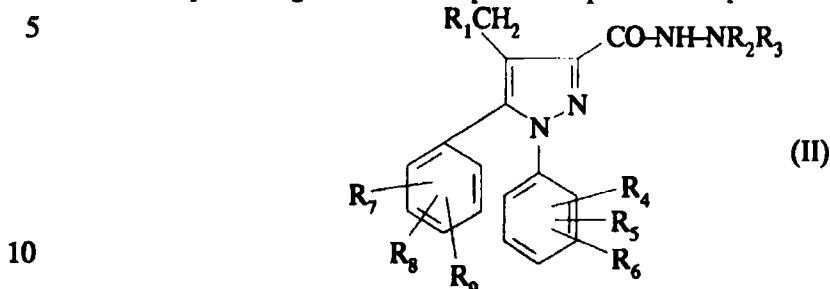


dans laquelle

- E représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alkoxy, un phényle, un nitro, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle,
 - L représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alkoxy, un phényle, un nitro ou un atome d'halogène ou bien, E et L, ensemble, représentent un groupe -CH=CH-CH=CH- ou CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, et
 - G représente l'hydrogène, un atome de chlore, un hydroxy ou un groupe OG' où G' représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, carboxy ou (C₃-C₇)cycloalkyle; un (C₃-C₇)cycloalkyl ou un (C₂-C₄)alcanoyle, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
18. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB1 est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates et le β₃-agoniste est la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
19. Composition pharmaceutique contenant un antagoniste des récepteurs CB1 et un régulateur des fonctions métaboliques avec un excipient pharmaceutique.

43
A6A
161

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19, caractérisée en ce que ledit régulateur des fonctions métaboliques est un β_3 -agoniste.
21. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 ou 20, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB_1 est un composé de formule :



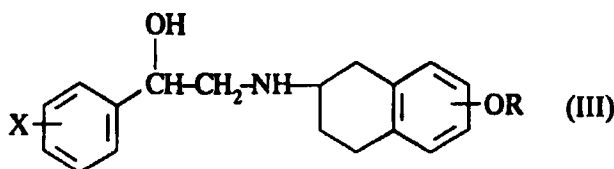
dans laquelle :

- 15
- R_1 représente l'hydrogène, un fluor, un hydroxy, un (C_1-C_5) alcoxy, un (C_1-C_5) alkylthio, un hydroxy (C_1-C_5) alcoxy, un groupe $-NR_{10}R_{11}$, un cyano, un (C_1-C_5) alkylsulfonyl ou un (C_1-C_5) alkylsulfinyl ;
 - R_2 et R_3 représentent un (C_1-C_4) alkyle ou ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 chaînons, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C_1-C_3) alkyle ou par un (C_1-C_3) alcoxy ;
 - 20
 - $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un halogène ou un trifluorométhyle, et lorsque R_1 représente un fluor, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 et/ou R_9 peuvent également représenter un fluorométhyle ; à la condition que l'un au moins des substituants R_4 ou R_7 soit différent de l'hydrogène ;
 - R_{10} et R_{11} représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C_1-C_5) alkyle ou R_{10} et R_{11} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, morpholin-4-yle et pipérazin-1-yle, non substitué ou substitué par un (C_1-C_4) alkyle ;
 - 25
 - un de ses sels ou un de leurs solvates.
 - 30

22. Composition pharmaceutique selon la revendication 21, caractérisée en ce que l'antagoniste des récepteurs CB_1 est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates.

23. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisée en ce que le β_3 -agoniste est un composé de formule :

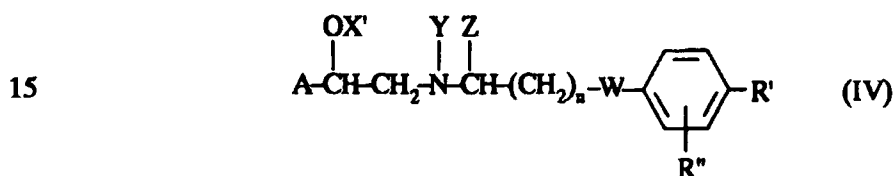
35



5 dans laquelle

- X représente l'hydrogène, un halogène, un trifluorométhyle ou un (C₁-C₄)alkyle;
 - R représente l'hydrogène ou un méthyle, non substitué ou substitué par un carboxy ou un alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆);
- 10 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

24. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisée en ce que le β₃-agoniste est un composé de formule :



dans laquelle

- n est 1, 2 ou 3;
- 20 - A représente un benzofuran-2-yle ou un phényle non substitué ou substitué par un ou deux atomes d'halogène ou par un (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle;
- R' représente
 - l'hydrogène;
 - un (C₁-C₆)alkyle;
 - 25 - un groupe fonctionnel choisi parmi un groupe hydroxy, (C₁-C₆)alcoxy, (C₂-C₆)alcényloxy, (C₂-C₆)alcynyloxy, (C₃-C₈)cycloalkyloxy, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alcoxy, benzyloxy, phénoxy, mercapto, (C₁-C₆)alkylthio, (C₂-C₆)alcénylthio, (C₂-C₆)alcynylthio, (C₃-C₈)cycloalkylthio, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylthio, benzylthio, phénylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyle, (C₂-C₆)alcénysulfinyle, (C₂-C₆)alcynylsulfinyle, (C₃-C₈)cycloalkylsulfinyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfinyle, benzylsulfinyle, phénysulfinyle, (C₁-C₆)alkylsulfonyle, (C₂-C₆)alcénysulfonyle, (C₂-C₆)alcynylsulfonyle, (C₃-C₈)cycloalkylsulfonyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyle, benzylsulfonyle, phénysulfonyle, cyano, nitro, amino non substitué ou substitué
 - 30 par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-
 - 35

45
163
163

- 5 C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, benzyle et phényle, carboxy, alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C₁-C₆), (C₂-C₆)alcényloxycarbonyle, (C₂-C₆)alcynyloxycarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyloxycarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alcoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phénoxycarbonyle ou carbamoyle non substitué ou substitué sur le groupe amino par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcényle, (C₂-C₆)alcynyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, benzyle et phényle;
- 10 - un groupe R^{'''} choisi parmi un groupe (C₁-C₆)alkyle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcényle substitué par un groupe fonctionnel, (C₂-C₆)alcynyle substitué par un groupe fonctionnel, phényl(C₁-C₆)alkyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcényle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, phényl(C₂-C₆)alcynyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, benzyle substitué sur le phényle par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel et phényle, non substitué ou substitué par un (C₁-C₆)alkyle ou par un groupe fonctionnel, le groupe fonctionnel étant tel que défini ci-dessus;
- 15 - un groupe O-R^{'''}, S-R^{'''}, SO-R^{'''} ou SO₂-R^{'''} dans lequel R^{'''} est tel que défini ci-dessus;
- 20 - un groupe NR^{'''}R^{*}, où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R^{*} représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R^{*} forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- 25 - un groupe COOR^{'''} ou un groupe CO-SR^{'''} dans lequel R^{'''} est tel que défini ci-dessus;
- 30 - un groupe CONR^{'''}R^{*} où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R^{*} représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R^{*} forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- 35 - un groupe SO₂NR^{'''}R^{*} où R^{'''} est tel que défini ci-dessus et R^{*} représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R^{'''}, ou bien R^{'''} et R^{*} forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;
- R^{'''} représente l'hydrogène; un halogène; un (C₁-C₆)alkyle; un groupe fonctionnel tel que défini ci-dessus; un groupe OR^{'''}, R^{'''} étant tel que défini ci-

46
164
164

dessus; un groupe COOR'' , R'' étant tel que défini ci-dessus; ou un groupe $\text{CONR}''\text{R}^*$ où R'' est tel que défini ci-dessus et R^* représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R'' , ou bien R'' et R^* forment, avec l'azote auquel ils sont liés, un groupe choisi parmi les groupes pyrrolidino, pipéridino et morpholino;

5

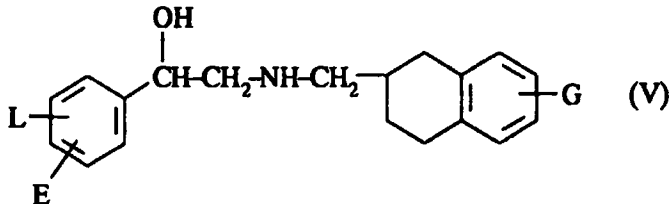
- W représente une liaison directe ou un atome d'oxygène;
- X' représente l'hydrogène, un (C_1-C_6) alkyle ou un (C_1-C_6) alkylcarbonyle;
- Y représente l'hydrogène ou un groupe $\text{A}'\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$, A' étant identique à A, mais autre que benzofuran-2-yle; ou bien
- X' et Y, pris ensemble, forment un groupe méthylène, éventuellement substitué par un alcoxycarbonyle dont l'alcoxy est en (C_1-C_6) ; un groupe éthylène, éventuellement substitué par un groupe oxo; ou un groupe 1,3-propylène;
- Z représente l'hydrogène ou un (C_1-C_6) alkyle; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10

15

25. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisée en ce que le β_3 -agoniste est un composé de formule :

20



dans laquelle

25

30

35

- E représente l'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alkoxy, un phényle, un nitro, un atome d'halogène ou un trifluorométhyle,
- L représente l'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alkoxy, un phényle, un nitro ou un atome d'halogène ou bien, E et L, ensemble, représentent un groupe -CH=CH-CH=CH- ou $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, et
- G représente l'hydrogène, un atome de chlore, un hydroxy ou un groupe OG' où G' représente un (C_1-C_4) alkyle non substitué ou substitué par un hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alcoxycarbonyle, carboxy ou (C_3-C_7) cycloalkyle; un (C_3-C_7) cycloalkyl; un (C_2-C_4) alcanoyle, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

26. Composition pharmaceutique selon la revendication 23, caractérisée en ce que le β_3 -agoniste est la $\text{N-}[(2\text{S})\text{-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-}$

- 2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 5 27. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 20 à 26, contenant de 0,5 à 600 mg d'antagoniste des récepteurs CB1 et de 0,5 à 600 mg de β_3 -agoniste.
28. Composition pharmaceutique selon la revendication 27, contenant de 1 à 400 mg d'antagoniste des récepteurs CB1 et de 2 à 400 mg de β_3 -agoniste.
29. Composition pharmaceutique selon la revendication 28, contenant de 2 à 200 mg d'antagoniste des récepteurs CB1 et de 10 à 250 mg de β_3 -agoniste.
- 10 30. Trousse pour le traitement des troubles de l'appétence qui contient :
– un antagoniste des récepteurs CB₁, et
– un régulateur des désordres métaboliques,
lesdits principes actifs étant dans des compartiments distincts et étant destinés à être administrés de manière simultanée, séquentielle ou étalée dans le temps.
- 15 31. Trousse selon la revendication 30, dans laquelle ledit régulateur des désordres métaboliques est un β_3 -agoniste.
- 20 32. Trousse selon la revendication 30 ou 31, dans laquelle ledit antagoniste des récepteurs CB₁ est le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvates et ledit β_3 agoniste est la N-[(2S)-7-éthoxycarbonylméthoxy-1,2,3,4-tétrahydronapht-2-yl]-(2R)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthanamine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 25 33. Trousse selon l'une quelconque des revendications 30 à 32, dans laquelle lesdits principes actifs sont dans des conditionnements différents.
- 30
- 35

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2758723

N° d'enregistrement
national

FA 538115
FR 9700870

48
166

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	D. SHIRE ET AL.: "Structural features of the central cannabinoid CB1 receptor involved in the binding of the specific CB1 antagonist SR 141716A" J. BIOL. CHEM., vol. 271, no. 12, 1996, pages 6941-6946, XP002044759 ---	
A	R. PERTWEE ET AL.: "AM630, a competitive cannabinoid receptor antagonist." LIFE SCI., vol. 56, no. 23/24, 1995, pages 1941-1947, XP002044760 ---	
A	M. RINALDI-CARMONA ET AL.: "Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and selective brain cannabinoid receptor antagonist." LIFE SCI., vol. 56, no. 23/24, 1995, pages 1949-1955, XP002044761 ---	
A	F. BARTH ET AL.: "Cannabinoids: receptors, endogenous ligands and a newly synthesized antagonist." NIDA RES. MONOGRAPH, vol. 162, 1996, pages 52-53, XP002044762 ---	
A	M. RINALDI-CARMONA ET AL.: "Characterization and distribution of binding sites for [3H]-SR141716A, a selective brain(CB1) cannabinoid receptor antagonist, in rodent brain." LIFE SCI., vol. 58, no. 15, 1996, pages 1239-1247, XP002044763 ---	
-/--		
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
28 octobre 1997		Klaver, T
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1

EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2758723

N° d'enregistrement
national

FA 538115
FR 9700870

48
167
167

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	M. RINALDI-CARMONA ET AL.: "SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor." FEBS LETTERS, vol. 350, no. 2-3, 1994, pages 240-244, XP002044764 ---	
D,A	EP 0 656 354 A (SANOFI) 7 juin 1995 -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
28 octobre 1997		Klaver, T
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P64C13)

169
169

(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**
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/03022
- (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
- (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
- (75) 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).
- (74) Mandataire : **ROUSSEAU, Pierrick**; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, 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) 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).
- 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.

WO 02/28346 A2

(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.

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)).

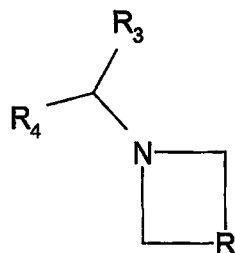
La sibutramine (BTS 54524; N-{1-[1-(4-chlorophényl)cyclobutyl]-3-méthylbutyl}-N,N-diméthylamine; Meridia^R, Réductil^R), son hydrate et ses sels pharmaceutiquement acceptables et notamment son chlorhydrate diminue la prise
15 alimentaire et est utile pour le traitement de l'obésité (WO90/061110; D.H. 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'azétidine décrits
25 dans WO 00/15609, WO 01/64633, WO 01/64634 de formule :

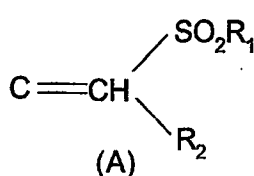
2



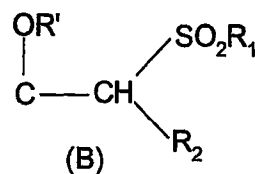
(I)

dans laquelle

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



ou



5 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, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, cyano, -CONHR₉, -CO-NR₁₆R₁₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR₁₂R₁₃ ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, 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, -COOR₅, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, cyano, -CONHR₉, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

SA
172
177

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, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR₅, -CONR₁₀R₁₁, -CO-NH-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -alk-NR₆R₇ ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR₅, -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 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,

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

173 173 58
R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₀ et R₁₁ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant
5 éventuellement substitué par un radical alkyle,

R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote
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,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,
15

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

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

20 soit R représente un radical CHR₁₈ et

R₁₈ représente un radical -NHCOR₁₉ ou -N(R₂₀)-Y-R₂₁,

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
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
hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne,
5 benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne,
pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle,
quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, 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, naphthyle 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, alkylsulfinyne, alkylsulfonyne, -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 $-\text{N}(\text{R}_{32})\text{R}_{33}$, $-\text{N}(\text{R}_{32})-\text{CO}-\text{R}_{33}$, $-\text{N}(\text{R}_{32})-\text{SO}_2\text{R}_{34}$,

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 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, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-\text{COOH}$, COOalk , $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R_{32} 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, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_{22}\text{R}_{23}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$, 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,

177 59
172

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,

- 179
179
- 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)
(phényl)méthyl]azétidine,
- 20 (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
(phényl)méthyl]azétidine,

180
180

- 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,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (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,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (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 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 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,
- 1-{{{{(RS)-(4-chlorophényl) {4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 thyl}}-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,

183-66
183

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

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

185
185

- (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-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,
- 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (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,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (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](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 5 1-[bis(thiën-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
- 1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(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-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthylène]azétidine,
- 20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthiën-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

188
188

- 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-hydrazone 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}-méthanesulfonyl-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,

190
190

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

A92
192

- 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,

193
193

- 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,

194
191

- 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,

195
195

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

197 79
197

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"	miglyol	methylcellulose 0,5 % / polysorbate 0,2%
2 "groupe sibutramine"	miglyol	sibutramine 3 mg/kg
3 "groupe antagoniste CB1"	antagoniste CB1 0,6mg/kg	methylcellulose 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.

199
1994

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 à 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 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 simultané, soit séparé, soit étalé dans le temps.

200-82
700

- 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.

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

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

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.

201 33
701

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

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

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

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

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, -CONHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

R₈ représente un radical alkyle,

204 36
704

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

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

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

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

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

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

soit R représente un radical CHR₁₈ et

R₁₈ représente un radical -NHCOR₁₉ ou -N(R₂₀)-Y-R₂₁,

Y est CO ou SO₂,

R₄ et R₅, 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, alkylsulfinyne, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR₂₂R₂₃; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, 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, alkylsulfinyne, 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,

206-38
700

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, Ar_1 ou Het_1 ,

Ar_1 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, alkylsulfinyne, alkylsulfonyne, -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,

Het_1 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
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, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

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_3 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle 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-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, 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-NR₂₄R₂₅, -CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

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

R_{33} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₂R₂₃, 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 chaînons, 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, naphtyle 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, alkylsulfinyne, 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 chaînons 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

- 209-91
709
- 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
- 5 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,

2/10 92
710

- 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}azéti-
dine,
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)(napht-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)méthylsulfonyl)méthylène]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,

2/2 94
212

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

2/15/97
715

- 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,

216⁹⁸
715

- (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 dine,
- 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,

2/7/99
219

- 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-pipéridylcarbamoyl)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,

218 100
218

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

219
219

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthiën-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthiën-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,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,
- 10 din-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,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,
- 20 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-hydrazone 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,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-
- 10 (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}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,

221/103
771

- 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,

222 104
222

- 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-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,
- 1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,
- 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]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide,
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,
5 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,
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-
sulfonamide,
10 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,
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide,
N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide,
15 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,
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-
20 phényl)sulfonamide,

224 ~~108~~
724

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-4-fluorophénylsulfonamide,
- 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,
- 5 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,
- 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-difluoro-benzènesulfonamide,

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

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

5 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,

10 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,

15 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)-méthylsulfonamide,

20 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,

226 108
770

- 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,
- 5 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,
- N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} amine,
- 10 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,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,
- 15 N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-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,
- (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 20 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

227 1087
277

- (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 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,

229
279

- 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-
dine,
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)(napht-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]
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]méthylsulfonylméthylène}azétidine,
- (RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (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,
- (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (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-
10 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-
[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 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,
- 1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}mé-
20 thyl}}-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,

232, 114
734

- 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,

233 MAE
233

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

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

235 147
235

- (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 lène]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,

236 118
236

- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényl]méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfonylphényl)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,
- 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 (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,
- (R)-1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 20 (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}(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-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)
(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-
ène]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,

238 120
238

- 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,
- 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,
- 10 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,
- 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-(2-éthyl-butyl)benzamide,
- 20 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,
- 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,
- 15 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,

- 242 124
242
- 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,

- 243 125
243
- 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)-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)-méthylsulfonamide,
- 15 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-phényl)-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,
- (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 20 (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,

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

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

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Luis Patiño Leyva
Apoderado

Oficio N°: 7298

ASUNTO:	Radicación PCT N°	06-38072
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	014

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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.

015 100 0008

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021