

(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
17 avril 2008 (17.04.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/043962 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07H 17/00 (2006.01) **A61K 31/706** (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/052122

(22) Date de dépôt international :
11 octobre 2007 (11.10.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0654247 12 octobre 2006 (12.10.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **NE-ORPHYS** [FR/FR]; 9 chemin du Puits de Rouille, F-30900 Nîmes (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **LAR-BOURET, Karine** [FR/FR]; 2 rue de la Garance, F-34830 Clapiers (FR). **LAHANA, Roger** [FR/FR]; 9 chemin

du Puits de Rouille, F-30900 Nîmes (FR). **CASTEX, Cédric** [FR/FR]; Hameau de Vacquerolles, 8 allée Jacques Taulelle, F-30900 Nîmes (FR).

(74) Mandataires : **GALLOIS, Valérie** etc.; Becker & Associés, 25 rue Louis Le Grand, F-75002 Paris (FR).

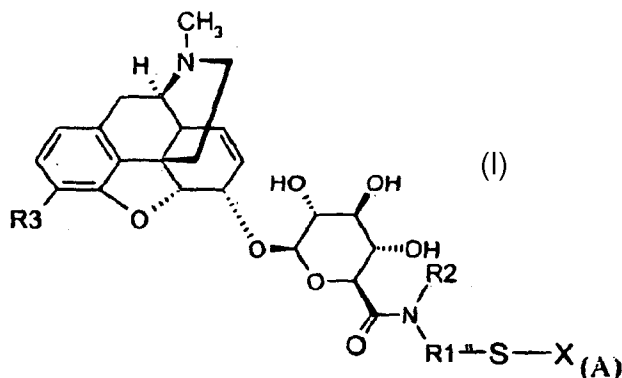
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL MORPHINE DERIVATIVES

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES MORPHINIQUES



(57) Abstract: The present invention relates to novel morphine-6-glucuronide derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to uses thereof. Said derivatives have the following structures, where the group Pentite (A), except substituents X, is called $M_{R3}6G-NR1 R2-S-$, $R1$ = saturated or unsaturated, straight- or branched-chain C_1-C_{10} alkyl, the alkyl chain being optionally interrupted by one or more heteroatoms selected from O, S and N, $R2$ = H, saturated or unsaturated, straight- or branched-chain C_1-C_5 alkyl, or an aryl, heteroaryl or (C_1-C_5) alkylaryl group, $R3$ = $Y(C=Z)R$ or YR , Y and Z independently = O or S, R = saturated or unsaturated, straight- or branched-chain C_1-C_6 alkyl with the proviso that $R3$ is not $-O-CH_3$, X = H, an $-S-R4-W$ group, or a $MR,6G-NR1 R2-S-$ group,

with $R4$ = saturated or unsaturated, straight- or branched-chain C_1-C_8 alkyl which can include amide, ester or ether bonds and W is either a δ -receptor antagonist, or a K -receptor antagonist and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) Abrégé : La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de la morphine- 6 glucuronide, des compositions pharmaceutiques les contenant et leurs utilisations. Ces dérivés sont de structures suivantes: dans laquelle, l'ensemble de Pentite (A), à l'exception du substituant X, est dénommé $M_{R3}6G-NR1 R2-S-$ $R1$ représente un groupe alkyle en C_1-C_{10} saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, la chaîne alkyle étant éventuellement interrompue par un ou plusieurs hétéroatome(s) choisi(s) parmi O, S et N; $R2$ représente un hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_5 , saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ou un groupe aryle, hétéroaryle ou (C_1-C_5) alkylaryle; $R3$ représente un groupe $Y(C=Z)R$ ou YR , Y et Z représentant indépendamment l'oxygène ou le soufre, R étant un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, à condition que $R3$ ne soit pas $-O-CH_3$; X représente un hydrogène, un radical $-S-R4-W$, ou un radical $MR,6G-NR1 R2-S-$, avec $R4$ étant un groupe alkyle en C_1-C_8 , saturé ou insaturé, et pouvant comprendre des liaisons amide, ester, éther et, W étant soit un antagoniste des récepteurs δ , soit un antagoniste des récepteurs K. ainsi que l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

WO 2008/043962 A1



FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*