2003061579

13 APR 2003

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

162162

(43) Date de la publication internationale
31 octobre 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/085928 A3

(51) Classification internationale des brevets[7] : C07K 7/64, A61K 38/13, 47/48

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/CH02/00222

(22) Date de dépôt international : 22 avril 2002 (22.04.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
720/01 20 avril 2001 (20.04.2001) CH

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **DEBIO-PHARM S.A.** [CH/CH]; Avenue des Terreaux 17, Case postale 211, CH-1000 Lausanne 9 (CH).

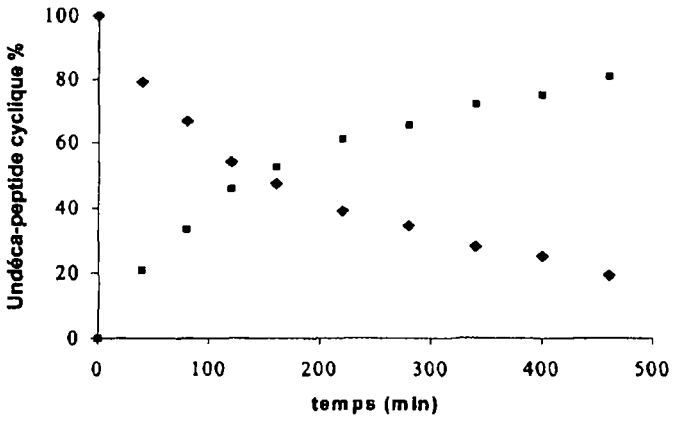
(72) Inventeurs; et

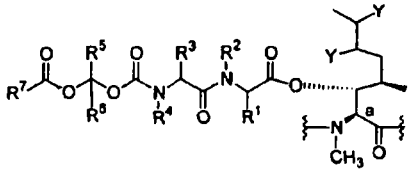
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **WENGER, Roland** [CH/CH]; Grenzacherweg 45, CH-4125 Riehen (CH). **MUTTER, Manfred** [DE/CH]; Rte du Signal 12, CH-1092 Belmont-sur-Lausanne (CH). **HAMEL, Arnaud** [FR/CH]; Rue du Maupas 22, CH-1004 Lausanne (CH). **HUBLER, Francis** [FR/CH]; Waldhofstrasse 15, CH-4310 Rheinfelden (CH).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: MODIFIED CYCLOSPORINE WHICH CAN BE USED AS A PRO-DRUG AND USE THEREOF

(54) Titre : CYCLOSPORINE MODIFIEE UTILISABLE EN TANT QUE PRO-DROGUE ET SON UTILISATION





(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to a pro-drug comprising a cyclic undecapeptide wherein the peptide chain thereof comprises at least one amino acid residue of general formula (1) wherein the carbon atom C^a is one of the links in said undecapeptide cycle; - substituents Y individually represent a hydrogen atom or form a bond together; - substitutents R^1 and R^3 independently represent a hydrogen atom, an aralkyl group, an alkaryl group, a heteroalkyl group, a heterocyclic group, a heterocyclic alkyl group, an alkyl heterocyclic group or an alkyl group having 1-6 carbon atoms which is linear or branched, and which is optionally substituted by at least one of the groups chosen from among -COOH, -CONHR^8, -NHC0=NH(NH_2), -NHC=NR^8(NH_2), -NH_2, -NHR^8, -NR^8_2, -$N^+R^8_3$, -OH, -OPO(OR^8)$_2$, -OPO(OH)(OR^8), -OPO($OH)_2$, -OSO(OR^8)$_2$, -OSO(OH)(OR^8), -OSO($OH)_2$, and the different salts produced therefrom, each of the substituents R^8 independently representing an alkyl group which is linear or ramified having 1 - 6 carbon atoms; - substituents R^2 and R^4 independently represent a hydrogen atom, an alkaryl group or an alkyl group having 1 - 6 carbon atoms which is linear or branched; - the substituents R^5 and R^6 individually represent a hydrogen atom, an aralkyl group, an alkyl group having 1-6 carbon atoms which is linear or branched; and substituent R^7 represents an alkaryl group, a heteroalkyl group, a heterocylic group,a heterocylic alkyl group, an alkyl heterocyclic group or an alkyl group having1 - 6 carbon atoms which is linear or branched.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne une pro-drogue constitué d'un undéca-peptide cyclique dont l'enchaînement peptidique comprend au moins un résidu d'acide aminé de formule générale (I), dans laquelle: -l'atome de carbone C^a constitue l'un des maillons du cycle undéca-peptidique; -les substituants Y représentent chacun un atome d'hydrogène ou constituent ensemble une liaison; -les substituants R^1 et R^3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe aralkyle, un groupe alkaryle, un groupe

[Suite sur la page suivante]

WO 02/085928 A3

ACTION

(74) **Mandataire : ROLAND, André**; Avenue Tissot 15, CP 1255, CH-1001 Lausanne (CH).

(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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, 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 :
— *avec rapport de recherche internationale*

(88) **Date de publication du rapport de recherche internationale:** 17 avril 2003

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.

hétéroalkyle, un groupe hétérocyclique, un groupe alkyl-hétérocyclique, un groupe hétérocyclique-alkyle ou un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et éventuellement substitué par au moins un des groupements choisis parmi -COOH, $-CONHR^8$, $-NHC0=NH(NH_2)$, $-NHC=NR^8(NH_2)$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-NR^8_2$, $-N^+R^8_3$, -OH, $-OPO(OR^8)_2$, $-OPO(OH)(OR^8)$, $-OPO(OH)_2$, $-OSO(OR^8)_2$, $-OSO(OH)(OR^8)$, $-OSO(OH)_2$, et les différentes formes salifiées de ces groupements, chacun des substituants R^8 représentant indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone; -les substituants R^2 et R^4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkaryle, ou un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié; -les substituants R^5 et R^6 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe aralkyle, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié; et le substituant R^7 représente un groupe aralkyle, un groupe alkaryle, un groupe hétéroalkyle, un groupe hétérocyclique, un groupe alkyl-hétérocyclique, un groupe hétérocyclique-alkyle ou un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié.