

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2012 年 10 月 18 日 (18.10.2012) WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2012/139519 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07K 7/64 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/073988
- (22) 国际申请日: 2012 年 4 月 13 日 (13.04.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201110091273.8 2011 年 4 月 13 日 (13.04.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 刘克良 (LIU, Kelian) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 贾启燕 (JIA, Qiyan) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 姜喜凤 (JIANG, Xifeng) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 刘叔文 (LIU, Shuwen) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 李琳 (LI, Lin) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 程卯生 (CHENG, Maosheng) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 蔡利锋 (CAI, Lifeng) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 郑保华

(ZHENG, Baohua) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 王昆 (WANG, Kun) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

- (74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: CYCLIC PEPTIDE AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 环肽及其医药用途

cyclo (Cys-Pro-AA₁-Val-AA₂-Leu-AA₃)

(1)

(57) Abstract: The present invention discloses a cyclic peptide shown as formula (1) which is active in inhibiting HIV infection and a preparation method thereof, and a pharmaceutical composition containing the cyclic peptide and use related to inhibiting HIV infection thereof.

(57) 摘要:

本发明公开了一种具有抑制 HIV 感染活性的式 (1) 所示的环肽及其制备方法, 含有所述环肽的药物组合物及其与抑制 HIV 感染相关的用途。

WO 2012/139519 A1

环肽及其医药用途

技术领域

本发明涉及具有抑制 HIV 感染靶细胞活性的环肽，其制备方法，含它们的药物组合物及它们在治疗或预防获得性免疫缺陷综合征（acquired immune-deficiency syndrome, AIDS，也称为艾滋病）及由于 HIV 感染所导致的相关疾病的用途。

背景技术

人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）感染靶细胞的过程，首先是病毒包被膜与靶细胞膜的融合，然后病毒的遗传物质 RNA 进入靶细胞内，复制并释放新的病毒。HIV 进入靶细胞过程是由病毒包膜糖蛋白复合物（gp120/gp41）及靶细胞上的受体（CD4 受体和趋化因子受体 CCR-5 或 CXCR-4）介导的。首先 HIV 包膜糖蛋白表面亚基 gp120 与靶细胞上的 CD4 受体结合，附着在细胞上；随后再与靶细胞的辅助受体（趋化因子受体 CCR5 或 CXCR4 等）结合；导致跨膜亚基 gp41 的构象发生改变，其 N 端的融合肽插入到宿主细胞膜内，启动病毒包膜与靶细胞膜的融合，完成病毒进入宿主细胞的感染过程（*N Engl J Med* 2003, 348:2228-33）。对上述任何一个环节的抑制，均可以抑制 HIV 进入靶细胞，从而预防和治疗 HIV 的感染。

近年来，随着 HIV 膜融合过程机制研究的不断深入，对抑制 HIV 进入靶细胞的药物研究进展非常迅速。这类药物称为 HIV 进入抑制剂。由于 gp41 在膜融合过程所起的关键作用，因而成为抗 HIV 药物研发的新靶点。这类以 gp41 为作用靶标的药物称为 HIV 融合抑制剂。

Owens 等报道了 gp41 融合肽 N 末端六肽序列 AVGIGA 作用于 HIV-1 gp41 融合肽，具有抑制 HIV-1 诱导的细胞融合活性，

其IC₅₀值约为1mM。María J. Gómara等通过对合成化合物库的活性筛选,发现人工合成的全D型六肽GQIDEV 和GQIDQV以融合肽为靶点具有抑制HIV-1 病毒诱导的细胞融合活性,IC₅₀值约为50μM,并已于2006年申请了欧洲专利。Eckert等应用镜像噬菌体展示方法,筛选得到一个肽库,其中发现了一系列具有中等抑制活性的D 型环18肽,IC₅₀ 值约为10μM,它们能够特异性结合N-trimer的疏水口袋区,从而表明单纯的口袋区也可作为小分子融合抑制剂作用靶标。通过同样的方法,Welch 等报道了一组活性较好的D 型环15 肽(KGACDYKEWQWLCAA),IC₅₀ 值约为11 ~ 270μM。

本发明目的是寻找具有较低分子量,较高生物活性的抗 HIV 的物质。

发明内容

发明人经研究已发现式 (I) 所示环肽或其衍生物、其立体异构体或其药用盐,具有良好的抑制 HIV 感染靶细胞活性。因此,式 (I) 所示环肽或其衍生物、其立体异构体或其无生理毒性的盐可作为药物用于治疗或预防 HIV 的感染。

本发明一方面涉及式 I 所示的环肽或其衍生物、其立体异构体或其药用盐:



式 (I)

其中

AA₁可为 D 型或 L 型的天然或非天然氨基酸;

AA₂ 可为 D 型或 L 型的天然或非天然芳香型氨基酸;

AA₃可为 D 型或 L 型的天然或非天然氨基酸。

在本发明中,具体地,

AA₁ 优选为苯丙氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、谷

氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸或天冬酰胺。

AA₂ 优选为 L 或 D 型的苯丙氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、萘丙氨酸、β-胡椒基丙氨酸、吗啉甲基苯丙氨酸或对脲基苯丙氨酸。

AA₃ 优选为谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬酰胺、甲硫氨酸或精氨酸。

根据本发明的优选实施方案，本发明所述的环肽选自下面的环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐：

- (1) cyclo(Cys-Pro-Phe-Val-Phe-Leu-Glu);
- (2) cyclo(Cys-Pro-Phe-Val-Phe-Leu-Arg);
- (3) cyclo(Cys-Pro-Phe-Val-Phe-Leu-Met);
- (4) cyclo(Cys-Pro-Glu-Val-Phe-Leu-Met);
- (5) cyclo(Cys-Pro-Glu-Val-Phe-Leu-Arg) 。

本发明更优选的环肽为编号(1)、(2)的多肽。

本发明再一方面涉及包含至少一种本发明的式(I)所示环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐、以及可药用载体或赋形剂的药物组合物。

本发明还涉及本发明式(I)所示环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐在制备治疗或预防 HIV 感染相关疾病（如艾滋病）或症状的药物中的用途。

本发明还涉及治疗或预防 HIV 感染相关疾病（如艾滋病）或症状的方法，所述方法包括给予有需要的受试者（哺乳动物或人）以治疗或预防有效量的本发明式(I)所示环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐的步骤。

在本发明中，所述 HIV 为 HIV-1 型或 HIV-2 型；在本发明的实施方案中，所述 HIV 为 HIV-1 型。

本发明还涉及式(I)多肽或其立体异构体或其药用盐的制备方法。

本发明化合物的制备采用固相合成方法,以 MBHA 树脂为载体, Boc - 保护策略, HBTU 为缩合试剂, DIEA 为活化碱, TFA 为脱保护试剂,根据所制备化合物的氨基酸序列,从 C 端到 N 端,按标准的 Boc 固相多肽合成方法合成肽树脂。

本发明中, cyclo 是指环肽。

本发明术语“衍生物”包括式 (I) 中半胱氨酸巯基修饰。

本发明所用术语“式 (I) 多肽立体异构体”是指其相应的 D-或 L-立体构型。

本发明所用术语“可药用盐”或“无生理毒性的盐”是指可保留母体化合物预期生理活性而不会产生任何意料之外毒副作用的盐或者它们的组合物。例如:盐酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐,磷酸盐,硝酸盐,以及醋酸盐,草酸盐,酒石酸盐,琥珀酸盐,苹果酸盐,苯甲酸盐,双羟萘酸盐,海藻酸盐,甲磺酸盐,萘磺酸盐等。根据盐中含有的阳离子又可为:钾盐,锂盐,锌盐,铜盐,钡盐,铷盐,钙盐等无机盐,还可为诸如三烷基铵盐等有机盐。

根据本发明,本发明的药物组合物可按本领域常规方法制备,例如将式 (I) 多肽与药用载体或赋形剂混合。本发明中所用药用载体或赋形剂通常为制药领域常用的药用载体或赋形剂。这里“常用的药物赋形剂”包括任一种或所有溶剂,分散介质,包衣,抗菌剂或抗真菌剂,等涉及缓释试剂,以及类似的生理配伍制剂,以适合静脉注射,肌肉注射,皮下注射,或其它给药方式,如口服给药。根据给药的方式,可将活性化合物包衣以保护化合物免受酸或其它自然条件的影响而失活。关于载体的例子,如盐水基及各种缓冲水溶液、乙醇或其它多元醇、脂质体、聚乳酸、乙酸乙烯酯、聚酐、聚羧乙酸、胶原、聚原酸酯等。

本发明的式 (I) 多肽可单独使用或以药物组合物形式使用。使用方法可为口服或非肠道途径。口服途径给药制剂可为片剂,胶囊或颗粒剂等。非肠道给药制剂可为注射剂,喷雾剂,贴剂等。

本发明组合物也可制成缓释制剂，如微球等。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员将会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

在本发明中使用的缩写具有下面的含义：

AIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome)	艾滋病， 获得性免疫缺陷综合征
Ala(Alanine, A)	丙氨酸
Arg(Arginine, R)	精氨酸
Boc(t-Butoxycarbonyl)	叔丁氧羰基
Cys (Cysteine, C)	半胱氨酸
DIEA(N,N-Diisopropylethylamine)	N,N-二异丙基乙胺
Glu(Glutamic acid, E)	谷氨酸
HBTU 2-(1H-1-羟基苯并三唑)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸	
HoBt(1-Hydroxybenzotriazole anhydrous)	1-羟基苯并三 氮唑
HIV (Human Immunodeficiency Virus))	人免疫缺陷病毒
HIV-1	人免疫缺陷病毒 I 型
HIV-2	人免疫缺陷病毒 II 型
HPLC(High performance liquid chromatography)	高效液相 色谱
Leu(Leucine, L)	亮氨酸
MBHA	苯基氨基甲基树脂

MPA (3-Mercaptopropionic)	巯基丙酸
Phe (Phenylalanine, F)	苯丙氨酸
Pro (Proline, P)	脯氨酸
TFA(trifluoroacetic acid)	三氟乙酸
Trt (Trityl)	三苯甲基
Val (Valine, V)	缬氨酸
Met (Methionine, M)	甲硫氨酸

实施例

下面的实例及生物活性实验用来进一步说明本发明，但这并不意味着对本发明的任何限制。

实施例所用固相合成载体 MBHA 树脂为天津南开合成责任有限公司产品； HBTU、DIEA 以及 Boc 保护的天然氨基酸或 D 型的非天然氨基酸为上海吉尔生化公司以及成都诚诺新技术有限责任公司产品。

实施例 1：化合物（1）的合成

线性肽硫酯的合成：以 0.93g MBHA 树脂（1mmol）为固相载体， HBTU/DIEA 为缩合剂，先将 Trt-MPA 与树脂连接，得到 Trt-MPA-MBHA-Resin，再根据所要得到的式 I 多肽的氨基酸序列，从 C 端到 N 端，按标准的 Boc 固相多肽合成方法（参考文献：黄惟德，陈常庆著，多肽合成，科学出版社，1985）操作，将谷氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、半胱氨酸依次缩合，将上述肽树脂干燥后放入 HF 切割仪的反应器中，加入 1.0mL 苯甲醚，1ml 乙二硫醇，用液氮冷却反应器，转入约 20mL 液态 HF，于 0℃反应 60 分钟。用油泵抽走 HF，取下反应器，加入冷无水乙醚沉淀出固体，再将混悬液转移至砂芯漏

斗中。用少量冷却的无水乙醚洗涤三次，用水溶液冲洗至树脂不再相互粘附，收集洗涤液，冷冻干燥后得白色干粉。经 RP-HPLC 纯化得 CPFVFLE 的肽硫酯纯品。MS: 940.7 (理论值: 941.2)。

环肽(1)的合成: 将冻干后的线性肽硫酯加入 0.1M Na_2HPO_4 并含 3eq TCEP (三羧乙基膦) 的 50% (v/v) 乙腈/水溶液中, 使肽浓度约为 2mg/mL 且 pH 约 7.0, 反应由 HPLC 监测, 产物经 RP-HPLC 分离纯化, 冻干后得到化合物(1)的纯品。MS: 835.6 (理论值: 836.0)。

实施例 2: 化合物(2) ~ (5) 的合成

按照实施例 1 的相同方法, 使用对应化合物编号中的氨基酸合成了表 1 中的环肽:

表 1

化合物编号	化合物序列	MW (质谱结果)	MW (理论值)
(2)	CPFVFLR	862.9	863.1
(3)	CPFVFLM	837.8	838.1
(4)	CPEVFLM	819.7	820.0
(5)	CPEVFLR	844.6	845.0

实施例 3: 抑制 HIV-1 介导的细胞融合活性检测。

非感染性细胞融合试验:

在 96 孔培养板上, 加入 50 μl 含有 CD4 受体和 CXCR4 辅助受体的靶细胞 MT-2 细胞 ($1 \times 10^6/\text{ml}$) 和一定浓度的待测化合物, 待测化合物以 25 μM 为最大浓度, 逐级 2 倍稀释 6 次, 每个浓度重复做三次。然后加入 100 μl 稳定表达 HIV-1 包膜蛋白 gp160 的效应细胞 CHO-WT 细胞 ($5 \times 10^5/\text{ml}$) (CHO-WT 和 MT-2 来源于美国 NIH AIDS Research and Reference Reagent Program), 37 $^\circ\text{C}$ 条件下

培养48小时，在倒置的显微镜下观察合胞体的形成情况，抑制细胞融合的IC₅₀值用Calculusyn软件计算。

按照上述方法，活性测定结果见表 2。

表 2

化合物编号	抑制细胞融合的 IC ₅₀ (μM)
(1)	0.793±0.061
(2)	11.176±0.840
T20	0.0031±0.0003

其中化合物(1)、(2)与本发明实施例中的化合物编号相对应，T20 为对照药物。

实验结果表明，本发明的化合物能够有效抑制 HIV-1 介导的细胞融合。

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述，本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导，可以对那些细节进行各种修改和替换，这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权 利 要 求

1. 式 (I) 所示环肽或其衍生物、其立体异构体或其药用盐，
cyclo (Cys- Pro- AA₁- Val- AA₂ - Leu-AA₃)
式 (I)

其中

AA₁ 可为 D 型或 L 型的天然或非天然氨基酸；

AA₂ 可为 D 型或 L 型的天然或非天然芳香性氨基酸；

AA₃ 可为 D 型或 L 型的天然或非天然氨基酸。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 所示环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐，其中 AA₁ 为 D 型或 L 型的苯丙氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸或天冬酰胺。

3. 根据权利要求 1 的式 (I) 所示环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐，其中 AA₂ 为 L 或 D 型的苯丙氨酸、4-氨基苯丙氨酸、4-氯苯丙氨酸、萘丙氨酸、吗啉甲基苯丙氨酸或对脲基苯丙氨酸。

4. 根据权利要求 1 的式 (I) 所示环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐，其中 AA₃ 为谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、天冬酰胺、赖氨酸或精氨酸。

5. 根据权利要求 1 的式 (I) 所示环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐，其选自：

(1) cyclo(Cys-Pro-Phe-Val-Phe-Leu-Glu);

(2) cyclo(Cys-Pro-Phe-Val-Phe-Leu-Arg);

(3) cyclo(Cys-Pro-Phe-Val-Phe-Leu-Met);

(4) cyclo(Cys-Pro-Glu-Val-Phe-Leu-Met); 和

(5) cyclo(Cys-Pro-Glu-Val-Phe-Leu-Arg)。

6. 药物组合物，其含有至少一种权利要求 1-5 任一项所述的式 (I) 所示的环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐，以及可药用载体或赋形剂。

7. 权利要求 1-5 任一项的式 (I) 所示环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐用于制备治疗或预防 HIV 感染相关疾病（如艾滋病）的药物中的用途。

8. 治疗或预防 HIV 感染相关疾病（如艾滋病）或症状的方法，所述方法包括给予有需要的受试者（哺乳动物或人）以治疗或预防有效量的权利要求 1-5 任一项的式 (I) 所示环肽或其衍生物或其立体异构体或其药用盐的步骤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07K; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRSABS; CNKI; CNTXT and search terms: acquired immune deficiency syndrome, immunodeficient, cyclopeptide, thioester, serine protease inhibitor, antitrypsin, etc.

DWPI; SIPOABS; EPTXT; USTXT; WOTXT; JPTXT; ELSEVIER; CA and search terms: HIV, AIDS, acquired immune deficiency syndrome, immunodeficiency virus, peptide, cyclic, cyclize, thioester, antitrypsin, serpins, serine proteinase inhibitors etc.

National Bio-sequence Database of Chinese Patent; Genbank; EMBL; STN and searched sequences: CPFVFLR, CPFVFLM, CPEVFLM, CPEVFLR, CPFVFLR, etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	JIA, Q.Y. et al., Short cyclic peptides derived from the C-terminal sequence of α 1-antitrypsin exhibit significant anti-HIV-1 activity, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 01 April 2012 (01.04.2012), vol. 22, no. 7, pages 2393-2395, see the whole document, particularly abstract and table 3	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 19 June 2012 (19.06.2012)	Date of mailing of the international search report 12 July 2012 (12.07.2012)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer HE, Rui Telephone No.: (86-10) 62411106

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073988**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101845079 A (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES OF P.L.A.), 29 September 2010 (29.09.2010), see claims 1-5	1-7
Y	JIANG, Zhilong et al., Synthesis and Biological Activities of Cyclic Analogues of Thymosin α 1 Active Fragment, CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES, May 2007, vol. 28, no. 5, pages 877-880, see page 877, lines 8-12, Scheme 1 and 2, and table 1	1-7
P, Y	WO 2011127624 A1 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES OF P.L.A.), 20 October 2011 (20.10.2011), see the whole document, particularly claims 1-5	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073988

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
PCT Rule 39.1(iv)-methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and diagnosis.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/073988

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101845079 A	29.09.2010	None	
WO 2011127624 A1	20.10.2011	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073988

CONTINUATION: A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 7/64 (2006.01) i

A61K 38/12 (2006.01) i

A61P 31/18 (2006.01) i

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07K; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRSABS; CNKI; CNTXT 和检索词: 艾滋, 免疫缺陷, 环肽, 硫酯, 丝氨酸蛋白酶抑制剂, 抗胰蛋白酶等

DWPI; SIPOABS; EPTXT; USTXT; WOTXT; JPTXT; ELSEVIER; CA 和检索词: HIV, AIDS, acquired immune deficiency syndrome, immunodeficiency virus, peptide, cyclic, cyclize, thioester, antitrypsin, serpins, serine proteinase inhibitors 等

中国专利生物序列检索系统; Genbank; EMBL; STN 和检索的序列: CPFVFLR, CPFVFLM, CPEVFLM, CPEVFLR, CPFVFLE 等

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
P, X	JIA, Q. Y. 等, Short cyclic peptides derived from the C-terminal sequence of α 1-antitrypsin exhibit significant anti-HIV-1 activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1.4 月 2012 (01.04.2012), 第 22 卷, 第 7 期, 第 2393-2395 页 参见全文, 尤其是摘要和表 3	1-7

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
19.6 月 2012 (19.06.2012)国际检索报告邮寄日期
12.7 月 2012 (12.07.2012)ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451授权官员
何睿
电话号码: (86-10) 62411106

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：8
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
PCT 细则 39.1 (iv) ——处置人体或者动物体的外科手术方法或治疗方法，以及诊断方法。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则 6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN101845079A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 29.9 月 2010 (29.09.2010) 参见权利要求 1-5	1-7
Y	蒋志龙等, 胸腺素 $\alpha 1$ 的 C 端活性片段环肽类似物的合成与生物活性评价, 高等学校化学学报, 2007 年 5 月, 第 28 卷, 第 5 期, 第 877-880 页 参见第 877 页第 8-12 行, Scheme1 和 2, 表 1	1-7
P, Y	W02011127624A1 (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所) 20.10 月 2011 (20.10.2011) 参见全文, 尤其是权利要求 1-5	1-7

关于同族专利的信息

PCT/CN2012/073988

续：A. 主题的分类

C07K 7/64 (2006.01) i

A61K 38/12 (2006.01) i

A61P 31/18 (2006.01) i