

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 736 055

②1 N° d'enregistrement national : 95 07817

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 K 7/04, C 07 C 323/59, A 61 K 38/08

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 29.06.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 03.01.97 Bulletin 97/01.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : LABORATOIRES LAPHAL SA
SOCIETE ANONYME — FR.

⑦2 Inventeur(s) : NIDDAM VALERIE, CAMPLO MICHEL
et KRAUS JEAN LOUIS.

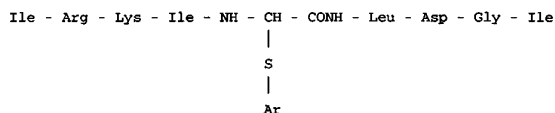
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : GEFIB.

⑤4 NOUVEAUX THIOPHENOXY PEPTIDES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN RENFERMANT.

⑤7 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie organique et plus particulièrement à celui de la chimie thérapeutique.

Elle a plus particulièrement pour objet un nonapeptide synthétique de formule



dans laquelle Ar est un radical phényle non substitué ou substitué.

Les composés de formule I sont des inhibiteurs de replication du HIV en agissant comme inhibiteur d'une petite aspartyl protéase dimère qui clive spécifiquement les pré-curseurs d'une polyprotéine codant pour les protéines de structure et les enzymes constitutives du virus HIV.

Utilisation comme médicaments.

FR 2 736 055 - A1

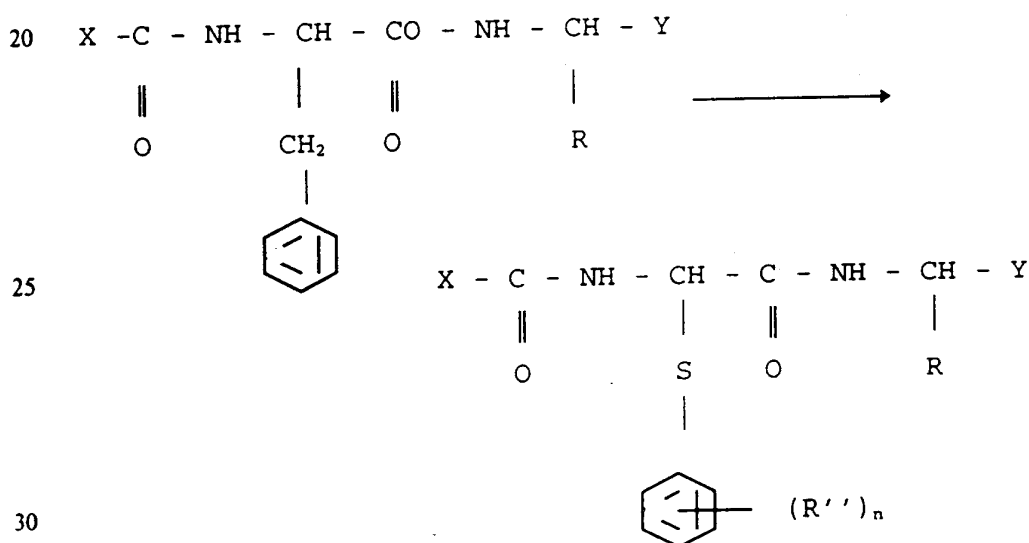


**NOUVEAUX THIOPHENOXY PEPTIDES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI EN RENFERMENT**

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie organique et plus particulièrement à celui de la chimie thérapeutique.

Elle a plus particulièrement pour objet de nouveaux peptides
10 contenant de la phénylalanine dans lequel le groupe méthylène a été remplacé par un isostère portant un groupe thiophénoxy.

Spécifiquement, l'invention se rapporte à un dérivé de nonapeptide synthétique de formule Ile-Arg-Lys-Ile-Phe-Leu-Asp-
15 Gly-Ile dont le groupe méthylène porté par la molécule de phénylalanine a été remplacé par un atome de soufre, c'est-à-dire que le changement de structure selon l'invention peut s'écrire de la façon suivante :



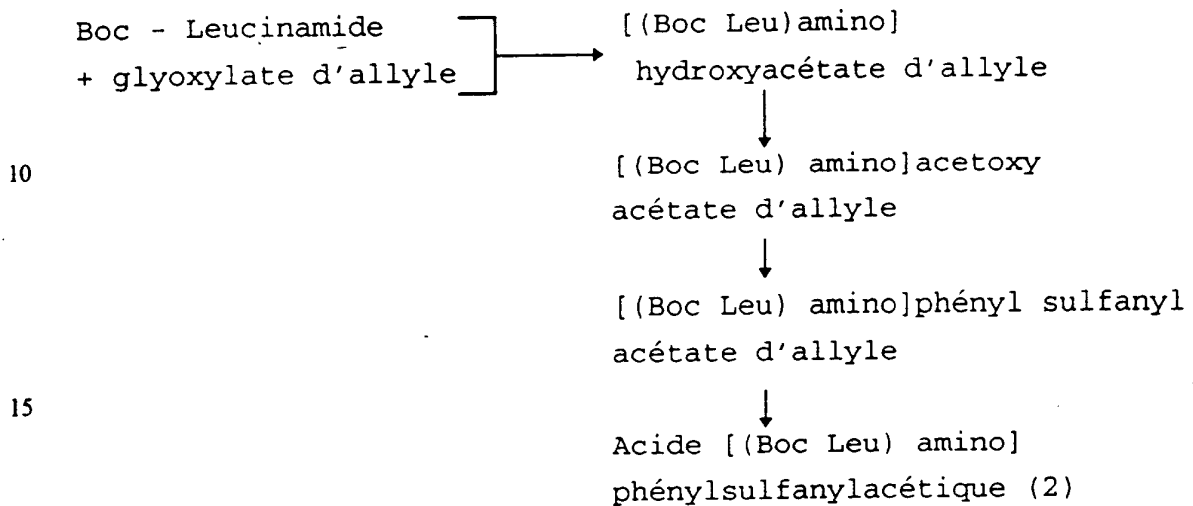
dans lequel X et Y sont des résidus d'acides aminés, protégés
ou non ou des peptides, R est un radical alcoyle, linéaire ou
35 ramifié.

et R'' est un radical alcoyle, phényle, un halogène, un nitro
ou un amino

et n est égal à 0, 1, 2 ou 3.

qui est employé au cours de la synthèse peptidique sur matrice pour introduire le motif fondamental sur lequel repose la présente invention.

5 Ce synthon est préparé par la méthode suivante :



20 En utilisant la méthode de synthèse peptidique en phase solide, suivant le mode opératoire décrit par Nguyen et al (J.Chem.Soc, Perkin Transact. 1 (1987) 1915-1919), on accroche au départ de ce synthon les différents aminoacides qui constituent la chaîne de ce nonapeptide. On part d'une résine MBHA (p.méthyl benzhydrylamine) ou d'une résine CM (résine chlorométhylée

25 réticulée à 1%) contenant 0,40 mmol d'Ile par gramme. Le couplage a été effectué en utilisant deux équivalents de BOC amino-acide et deux équivalents de [benzotriazoloxo tris-diméthyl aminophosphonium] hexafluoro phosphate (BOP) (fourni par Novabiochem). Après couplage, on effectue la déprotection

30 avec 50 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans le chlorure de méthylène (DCM). On peut également réaliser en une seule étape la déprotection de la chaîne et le clivage de la résine, en employant de l'acide fluorhydrique en présence d'anisole. Le peptide résultant de la condensation est purifié dans une

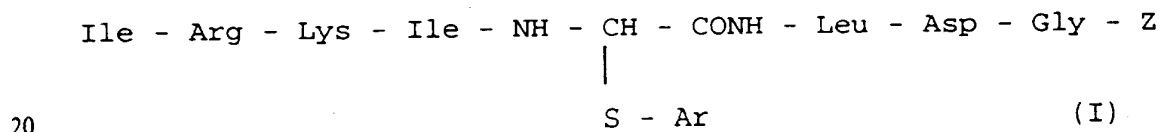
35 solution aqueuse d'acétonitrile. Les peptides suivants ont été préparés successivement :

Ile-Arg-Lys-Ile-Leu-Phe-Leu-Asp-Gly-Ile OH
 Fmoc-Ile-Arg-Lys-Ile-Leu(S)-Phe-Leu-Asp-Gly-NH₂
 Ile-Arg-Lys-Ile-Leu(S)-Phe-Leu-Asp-Gly-NH₂
 Fmoc-Ile-Arg-Lys-Ile-Leu(S)-Phe-Leu-Asp-Gly-Ile OH
 5 Ile-Ar-Lys-Ile-Leu(S)-Phe-Leu-Asp-Gly-Ile (OH)

dans cet énoncé et dans ce qui suit, le symbole Fmoc signifie :
 Fmoc = 9-fluorenylmethoxycarbonyl

10 Le schéma, ci-joint, explicite les différentes étapes de la
 synthèse du synthon (2).

L'invention a encore pour objet les compositions
 pharmaceutiques, notamment destinées au traitement des
 15 infections virales dues au virus HIV, qui contiennent, à titre
 de principe actif, au moins un composé de formule générale I



dans laquelle Z est de l'hydrogène ou un reste Ile
 Ar est un radical phényle, non substitué ou substitué
 en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule
 25 inerte, non toxique, pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les composés de formule générale I, on utilisera de
 préférence comme principe actif, celui pour lequel Ar est un
 radical phényle. On pourra également utiliser des composés pour
 30 lesquels Ar est un phényle substitué par un, deux ou trois
 radicaux choisis dans le groupe formé par un alcoyle inférieur,
 un alcoxy inférieur, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy,
 un nitro, un carboxamido, un cyano, les halogènes et un
 phényle.

35 Le virus du SIDA produit une aspartyl-protéase dimère qui coupe
 spécifiquement les précurseurs de polyprotéine qui code pour

les protéines structurelles et les enzymes constitutifs du virus.

5 Cette activité protéolytique est nécessaire pour la production de virions infectieux matures et est, par conséquent, un objectif intéressant pour une intervention sur le plan thérapeutique.

10 Les chimistes de chimie thérapeutique ont essayé de concevoir et de synthétiser des inhibiteurs de cet enzyme aspartyl protéase qui joue un rôle décisif.

15 La plupart des laboratoires ont employé le concept d'analogue d'état de transition. Ce concept consiste à synthétiser le substrat de peptide le plus court possible, dans lequel la liaison amide, normalement clivée, est remplacée par une fonction non hydrolysable mimant un motif de l'état de transition tétrahédrique.

20 Jusqu'à présent, un grand nombre de motifs mimant l'état de transition tétrahédrique de différents états ont été mis en présence de la protéase de HIV1. Il s'agit d'isostères aminoéthyléniques (RICH D.H et al. J.Med.Chem. 33 (1990) 1285-1288), d'analogues de statine (HUY K.Y et al. FASEB J. 5 (1991) 2606-2610 - VENAUD S et al. Res. Virol. 143 (1992) 311-319),
25 d'isostères d'acide phosphinique (Grobeiny D et al. Biochem.Biophys.Res.Comm. 169 (1990) 1111-1116), de difluorocétones (SHAM H.L et al. Biochem.Biophys.Res.Comm. 175 (1991) 914-919), d'isostères dihydroxyéthylène et
30 hydroxyéthylamine (THAISRIVONGS S et al. J.Med.Chem. 34 (1991) 2344-2356 - RICH D.H et al. J.Med.Chem. 34 (1991) 1222-1225).

Les inhibiteurs de protéase de HIV1 sont également conçus en tenant compte de la structure tertiaire de l'enzyme. Ces
35 composés peuvent être classifiés comme inhibiteurs symétriques et comme inhibiteurs de dimérisation. Dans un souci d'augmenter l'étendue générale et l'approche du peptide anti-HIV, les demandeurs ont fait porter leur étude sur le nouveau concept

d'inhibiteur de HIV2 basé sur les observations expérimentales suivantes :

1. Si après analyse séquentielle des séquences de protéines structurales et des enzymes des virions matures infectieux on ne peut mettre en évidence un substrat spécifique de la protéase HIV, on remarque cependant certaines spécificités dans les sites de clivage effectués par ces virions infectieux.
2. Beaucoup de peptides qui représentent des modèles connus de site de traitement protéolytique à l'intérieur des polyprotéines de HIV1 ont été considérés comme étant clivés avec précision par une protéase synthétique ou recombinante de HIV1.
3. Plusieurs peptides ont été conçus à partir de la déduction du séquençage des fonctions amide ou carboxyle terminale des protéines des HIV1 matures. Parmi celles-ci, le peptide synthétique Ile-Arg-Lys-Ile-Leu-Phe-Leu-Asp-Glu-Leu a été trouvé comme étant clivé entre le résidu LEU-PHE, cette coupure correspondant au site de clivage 727/728 pol normal. En supposant que le remplacement du groupe méthylène du résidu phénylalanine dans le peptide I par un hétéroatome tel que le soufre, ne va pas changer le site de clivage entre LEU et PHE, il est possible de mentionner ici, la synthèse et les propriétés inhibitrices surprenante vis-à-vis de HIV1, de nouveaux thiophénoxy isostères du peptide I. Le modèle de base de ce nouveau peptide contenant une glycine substituée en α est représentée par la formule I. D'une manière habituelle, une glycine α -substituée dans laquelle le carbone en α est relié à un atome d'azote d'oxygène ou de soufre est instable. Cependant, différentes glycines α -substituées N-acétylées de ce type, ont été décrites dans la littérature. L'acylation du groupe amino mène à la stabilisation de la molécule en délocalisant les électrons de l'azote sur la liaison peptidique. Au lieu d'utiliser une simple N-acylation pour fournir la stabilité

chimique de telles glycines α -substituées, les demandeurs ont utilisé la liaison peptidique LEU-PHE de façon à mimer le peptide I.

5 On a synthétisé les peptides énumérés dans le Tableau 1 par la technique de la synthèse en phase solide. Cette synthèse nécessite l'emploi d'un synthon clé(2). Celui-ci a été préparé selon la procédure suivante :

10 \diamond l'amide de BOC-LEUCINE (3) a été condensé avec l'hydrate de glyoxalate d'allyle (4) pour fournir le dérivé α -hydroxylé correspondant donc l'ester allylique de BOC-LEU-GLY (5). Après acétylation de la fonction hydroxylée, l'ester résultant (6) a été déplacé par un thiophénol nucléophile. L'élimination du groupe ester allylique en utilisant le
15 complexe (bis palladium triphénylphosphine) en présence de triphénylphosphine a conduit au synthon désiré (2) sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. On doit noter que l'emploi d'autres esters d'acide glyoxylique a été trouvé non approprié pour la condensation sur l'amide BOC-LEUCINE.
20 Vraisemblablement, les conditions de déprotection finale de la fonction ester ont conduits au clivage de la liaison peptidique. En outre, la condensation directe entre l'acide glyoxylique et l'acide BOC-LEUCINE s'est avérée être inopérante dans les conditions expérimentales de l'essai
25 dans la mesure où la synthèse en phase solide des peptides énumérés au Tableau 1, exige des grammes de synthon (2).

Cette étude a été effectuée en employant le composé (2) sous la forme du mélange de diastéréoisomères. En tenant compte des
30 résultats anti-HIV inattendus, la séparation par HPLC en phase inverse du mélange de (2) et ou la synthèse énantiomérique du peptide correspondant a été effectuée dans une deuxième étape de recherche.

35 TEST D'ACTIVITE DE LA PROTEASE HIV1

Les peptides modèles énumérés au Tableau 1 ont été mis en incubation avec la protéase de HIV1 partiellement purifiée en employant une procédure standard et les produits de clivage ont

été analysés par HPLC en phase inverse. Comme on l'avait supposé, les résultats ont été conformes, à l'hypothèse seul le modèle de peptide 1 a été clivé d'une manière surprenante, les peptides contenant du soufre (2,7,8,9,10 et 11) ont été
5 résistants à tout clivage protéolytique dans les conditions de l'essai. En liaison, les peptides contenant du soufre ont été ajoutés à un essai en employant le peptide I comme substrat de modèle. On a constaté qu'ils n'étaient pas des inhibiteurs à des concentrations de molarité égale aux substrats (environ
10 2mM).

ACTIVITE ANTI-VIRALE

Les composés représentatifs énumérés au Tableau 1 ont été également testés pour leur aptitude à inhiber l'infection par
15 HIV1 en culture de cellules. L'effet fusogénique de HIV1 dans la lignée cellulaire MT4 a été déterminé comme décrit par REY et coll. comme montré dans le Tableau 1. Certains des nouveaux thiophénoxyptides de l'invention ont été trouvés actifs comme inhibiteurs de la replication de HIV.

20 Les composés les plus actifs ont été (9) et (11). Ces résultats montrent que la protection du groupement N-terminal par un groupe FMOC dans les composés (8) ou (10) a entraîné une perte importante de l'aptitude à l'inhibition de la replication virale en comparaison avec les congénères dont le groupement N-
25 terminal est libre (9) et (11). En outre, si on prend en considération les résultats précédents, publiés par BILLICH et al (J. Biol. Chem. 263 (1988) 17905-17908), qui ont montré que les peptides synthétiques à partir de 7 à 18 amino acide de long, peuvent être employés comme substrats modèles et
30 inhibiteurs, pour l'investigation de la protéase, on a trouvé que la longueur minimale pour les peptides contenant de la glycine substituée par un S-phényl en α , était de 9 ou 10 amino acides. Dans cette perspective, à la fois les dipeptides (2) et (7) qui contiennent la fraction S définie, se sont avérés
35 n'être pas actifs en tant qu'inhibiteur de la replication virale. En ce qui concerne le résidu terminal carboné, ce résultat préliminaire semble indiquer que le groupe carboxyle

(11) ou le groupe carboxamide (9) pourrait être approprié en tant qu'inhibiteurs de la replication du virus HIV.

5 Cette étude a montré que des inhibiteurs modérément puissants de la replication de HIV1, incorporant un isostère de phénylalanine pourraient être identifiés. A la connaissance des demandeurs, c'est la première fois que des peptides synthétiques qui ne sont pas des substrats ou des inhibiteurs de protéase de HIV1 peuvent être actifs sur l'infection par
10 HIV1 dans les cultures de cellule de MT4. Cette nouvelle classe de peptides synthétiques de la protéase de HIV qui est basée sur le remplacement isostérique d'un groupe méthylène par un atome de soufre dans un résidu phénylalanine positionné sur le site de clivage d'un substrat peptidique synthétique de
15 protéase de HIV, pourrait être intéressant.

Assurément, la question du mécanisme d'action pour cette nouvelle classe de composés semble être cruciale. Il n'y a pas de doute que la réponse à cette question pourrait nécessiter
20 encore des investigations. Les essais destinés à identifier la cible dans le cycle de replication de HIV déclanchée par cette nouvelle classe de composés, devront être poursuivis. Cependant, en analysant les essais effectués pour déterminer le mécanisme par lequel ces composés interfèrent avec le cycle de
25 replication virale à l'intérieur de la cellule, les résultats rapportés ici laissent supposer que si certains peptides incorporent un motif thiophénoxy, ils ne sont pas cependant actifs au niveau de l'inhibition du virus HIV. Ce manque d'activité peut être associé à une faible perméabilité
30 membranaire de ces composés vis-à-vis de cellules MT4, pour ces nouveaux peptides synthétiques. En effet, pour autant que les composés comme (9) et (11) qui ont une fonction ester terminale libre, ont montré le plus grand effet anti-HIV, les peptides (8) et (10) ont été trouvés inactifs dans des cultures
35 infectées. Il apparait donc qu'à l'intérieur de cette nouvelle classe de peptides synthétiques qui incorpore la fraction thiophénoxy, les composés qui entrent dans la cellule infectée,

avec le plus grand effet, pourraient être de bons candidats pour des études de mécanisme d'action.

En résumé, une nouvelle série d'inhibiteurs de la replication
5 du virus HIV en culture cellulaire qui favorise le remplacement
par un atome de soufre dans le résidu phénylalanine a été
développée. Si le mécanisme d'action de ces nouveaux composés
synthétiques demeure peu connu, une fois que l'optimisation de
ces résultats annexés aura été achevée, ils pourraient
10 représenter une nouvelle approche dans la recherche de nouveaux
médicaments anti-HIV.

MODE OPERATOIRE POUR L'EVALUATION DES PROPRIETES
ANTIRETROVIRALES DE NOUVEAUX ANALOGUES PEPTIDIQUES INCLUANT UN
15 RESIDU GLYCINE α -SUBSTITUE

METHODE

L'évaluation de l'effet antiviral est basée sur l'étude de
20 l'effet cytopathogène du virus HIV 1 sur la lignée cellulaire
MT4.

La lignée MT4 a pour origine des cellules T isolées à partir
d'un patient, transformées par le virus HTLV 1. Cette lignée
est mycoplasmée. Les mycoplasmes sont des agents infectieux
25 ubiquitaires, bactéries vivant à la surface des MT4 en tant
qu'hôtes naturels. Cette bactérie de l'ordre de 300 à 700 nm
est responsable du grand effet cytopathogène du HIV par la
formation de cellules géantes (fusion par la gp 120) :
SYNCITIA. Cette infection par HIV est observée 4 à 5 jours
30 après l'infection, suivie par la mort des cellules.

Cet effet cytopathogène est directement corrélé à l'infection
des cellules par le virus, à sa réplication intracellulaire et
à l'expression des antigènes viraux par les cellules. Une
35 inhibition de cet effet correspond donc à une inhibition de la
multiplication du virus HIV 1. Cette lignée lymphoblastoïde
infectée par HIV 1 peut être utilisée pour la production
virale.

L'action du traitement par agents infectieux est permanent. En effet, il est présent avant, pendant et après l'infection virale.

5

Les perspectives antivirales portent essentiellement sur les inhibiteurs de la protéase qui contrôle la maturation des protéines et donc la production de particules infectieuses, mais aussi sur les inhibiteurs de la protéine TAT qui participe
10 au réveil et à la dissémination du virus régulateur positif de la transcription virale et enfin sur les inhibiteurs de la transcriptase inversé (reverse transcriptase) qui transforme l'ARN viral en ADN double brin, renfermant le message viral et qui s'intègre à l'état de provirus dans l'ADN de la cellule
15 hôte.

Des dilutions successives sont effectuées dans du milieu à 10% afin de pouvoir cultiver les MT4 pendant 8 jours et de pouvoir lire la formation des syncytia.

20

TEST MT4 :

- avant infection

3.10⁶ cellules/100 µl sont distribuées dans une microplaque à
25 96 puits, centrifugées 3 fois à 2000 tpm et le culot est préincubé avec 100 µl de concentrations successives de l'antiviral à tester, 1 heure à 37° CO₂.

- infection

30 Elle est réalisée en micropuits en rajoutant une dilution 10⁻³ du virus HIV (cette dilution du virus HIV 1 est déterminée pour induire la formation de syncytia en 4 à 5 jours). L'antiviral est toujours présent lors de l'infection, la concentration finale du virus est alors de 5.10⁻⁴.

35

- après infection

Après une incubation de 1 heure à 37° sous CO₂, les MT4 sont lavées 3 fois avec du RPMI 1640 et mises en culture à raison de

3.10⁵ cellules pour 1 ml de chacune des concentrations des composés à tester en plaques 24 puits. Ce jour est considéré comme J0.

5 A J3 ou J4, les cellules MT4 sont diluées au 1/3, de nouveau dans les différentes concentrations de l'antiviral.

Chaque jour, l'apparition de syncytia est observée au microscope pour voir s'il y a un peu de retard par rapport au témoin HIV 1.

10 A J8, le dosage de la transcriptase inverse est effectué. Si les cellules ne sont pas infectées, c'est donc qu'il y a une protection par l'antiviral testé.

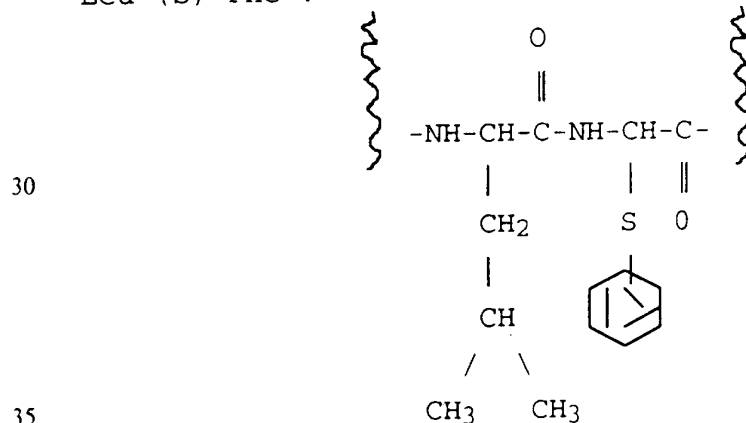
La dose IC₅₀, concentration de l'antiviral qui inhibe 50% de la valeur de la transcriptase inverse du témoin HIV 1 sera
15 déterminée.

- Numéro des composés :

- 1 Ile-Arg-Lys-Ile-Leu-Phe-Leu-Asp-Gly-Ile-OH
8 Fmoc-Ile-Arg-Lys-Ile-Leu(S)-Phe-Leu-Asp-Gly-NH₂
20 9 Ile-Arg-Lys-Ile-Leu(S)-Phe-Leu-Asp-Gly-NH₂
10 Fmoc-Ile-Arg-Lys-Leu(S)-Phe-Leu-Asp-Gly-Ile-OH
11 Ile-Arg-Lys-Ile-Leu(S)-Phe-Leu-Asp-Gly-Ile-OH
2 BocNH--Leu(S)-PheOH
7 BocNH-Leu(S)-PheOCH₂-CH=CH₂

25

Leu-(S)-Phe :



Numéro composés	IC ₅₀ μ M	TI (ID ₅₀ /IC ₅₀)
1	inactif	-
8	inactif/toxique	-
9	5 \pm 2	50
10	100 \pm 50	10
11	10 \pm 5	10
2	inactif	-
7	inactif	-

IC₅₀ : concentration requise pour inhiber la formation de syncytia de 50% par rapport à l'essai témoin

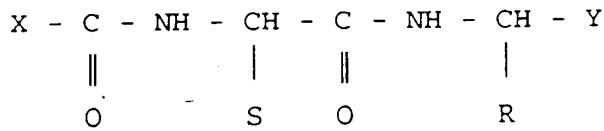
5 TI : index thérapeutique : concentration requise pour provoquer la mort de 50% de cellules MT4 non infectées (ID₅₀) par rapport à la concentration requise pour inhiber la formation de syncytia de 50% (IC₅₀)

10 Essais effectués sur cellules MT4. Souche virale HIV-1 Bru

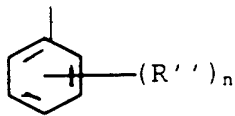
R E V E N D I C A T I O N S

1. Un nonapeptide synthétique dont la structure s'écrit :

5



10



dans laquelle X et Y sont les résidus d'acides aminés, protégés ou non, ou des peptides

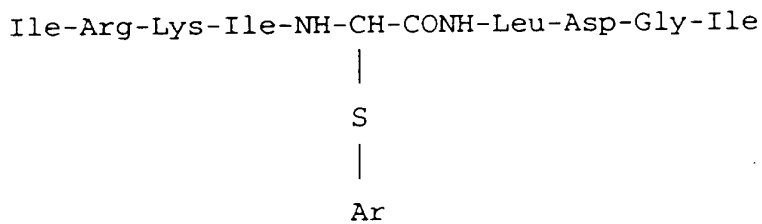
15

R est un radical alcoyle linéaire ou ramifié
 et R'' est un radical alcoyle, phényle, halogène, un nitro,
 un amino alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,
 carboxamido ou un cyano
 et n est égal à 0, 1, 2 ou 3

20

2. Un nonapeptide selon la revendication 1, dont la formule simplifiée est :

25

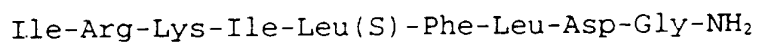


30

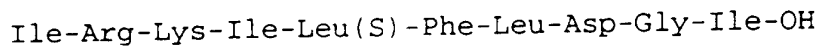
dans laquelle Ar est un radical phényle, non substitué ou substitué.

3. Un nonapeptide selon la revendication 1 ou la revendication 2, à savoir :

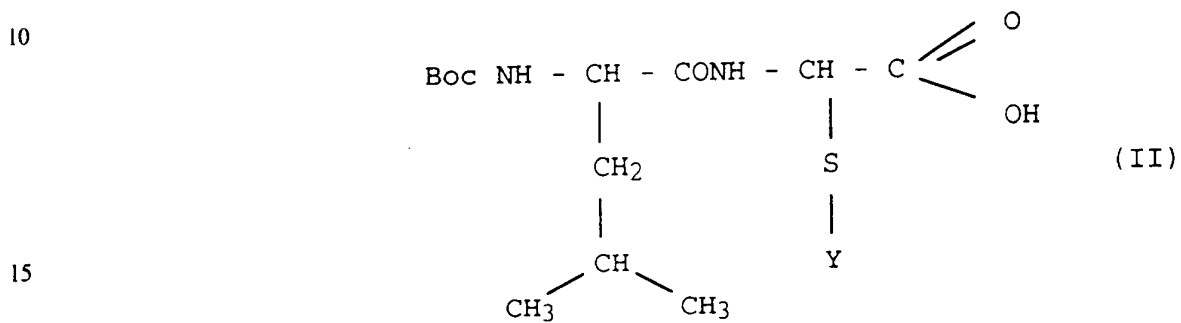
35



4. Un peptide selon la revendication 1 ou 2, à savoir :



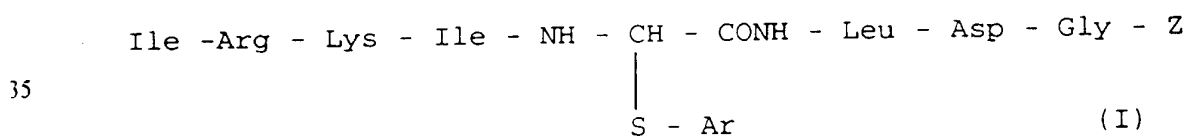
5. Un procédé d'obtention des peptides selon l'une des revendications 1 à 4, dans lequel on utilise un synthon de formule acide[(BOC Leu)-amino]phényl sulfanyl acétique de formule II



dans laquelle Y est un radical phényle, non substitué ou substitué par un, deux ou trois substituants R'' auquel on accroche les différents amino acides qui constituent la chaîne de ce nonapeptide par la technique des résines en phase solide.

puis on déprotège la fonction amine terminale par l'acide trifluoroacétique ou bien on réalise la déprotection de la chaîne et le clivage de la résine à l'aide d'acide fluorhydrique en présence d'anisolé.

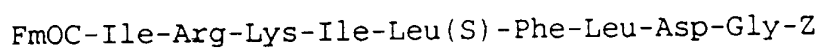
6. Les compositions pharmaceutiques qui contiennent à titre de principe actif au moins un composé de formule générale I



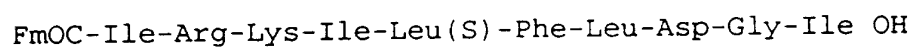
dans laquelle Z est de l'hydrogène ou un reste Ile

et Ar est un radical phényle, non substitué ou substitué en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte, non toxique, pharmaceutiquement-acceptable.

- 5 7. A titre d'intermédiaire pour la synthèse des composés de formule I



- 10 8. A titre d'intermédiaire pour la synthèse des composés de formule I



- 15 9. A titre d'intermédiaire pour la synthèse des composés de formule I, l'acide[(Boc Leu)amino] phénylsulfanylacétique

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	J. MED. CHEM. (1992), 35(6), 1032-42 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1992 REPINE, JOSEPH T. ET AL 'Renin inhibitors containing.alpha.-heteroatom amino acids as P2 residues' * composé 30 * * tableau 1 *	1
X	--- WO-A-91 10679 (WARNER LAMBERT CO) 25 Juillet 1991 * page 1, ligne 24 - ligne 27; revendications; exemples 2,3; tableau II * * page 22, ligne 6 - ligne 7 * * page 23, ligne 19 *	1,6
X	--- INT. J. PEPT. PROTEIN RES. (1986), 27(6), 659-65 CODEN: IJPPC3; ISSN: 0367-8377, 1986 KINGSBURY, WILLIAM D. ET AL 'Synthesis of.alpha.-thiophenylglycine peptides. Novel peptide substrates useful in the study of microbial peptide transport' * page 664, colonne de gauche, dernier alinéa - colonne de droite, dernier alinéa; figure 3 *	1
X	--- US-A-4 454 065 (GILVARG CHARLES ET AL) 12 Juin 1984 * revendications; exemple 21 *	1
X	--- EP-A-0 094 815 (SMITHKLINE BECKMAN CORP) 23 Novembre 1983 * revendications; exemples 13,14,21 * --- -/--	1
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
29 Mars 1996		Fuhr, C
<p style="text-align: center;">CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>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 intercalaire</p> <p style="text-align: center;">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</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EUR. J. MED. CHEM. (1992), 27(1), 19-26 CODEN: EJMCA5;ISSN: 0223-5234, 1992 KRAUS, J. L. ET AL 'Synthesis and biological activities of new N-formylated methionyl peptides containing an.alpha.-substituted glycine residue' * le document en entier *	1,6
A	EP-A-0 331 921 (WARNER LAMBERT CO) 13 Septembre 1989 * le document en entier *	1,6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
29 Mars 1996		Fuhr, C
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>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 intercalaire</p> <p>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</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)