

(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  
14 mars 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/020558 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07K 1/107, A61K 47/48, C07C  
233/03, C07D 209/32, A61K 39/395

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/02787

(22) Date de dépôt international :  
7 septembre 2001 (07.09.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/11451 8 septembre 2000 (08.09.2000) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : IN-  
STITUT PASTEUR DE LILLE [FR/FR]; Etablissement  
Public, 1, rue du Professeur Calmette, F-59019 Lille Cedex  
(FR). CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; Etablissement Pub-  
lic, 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

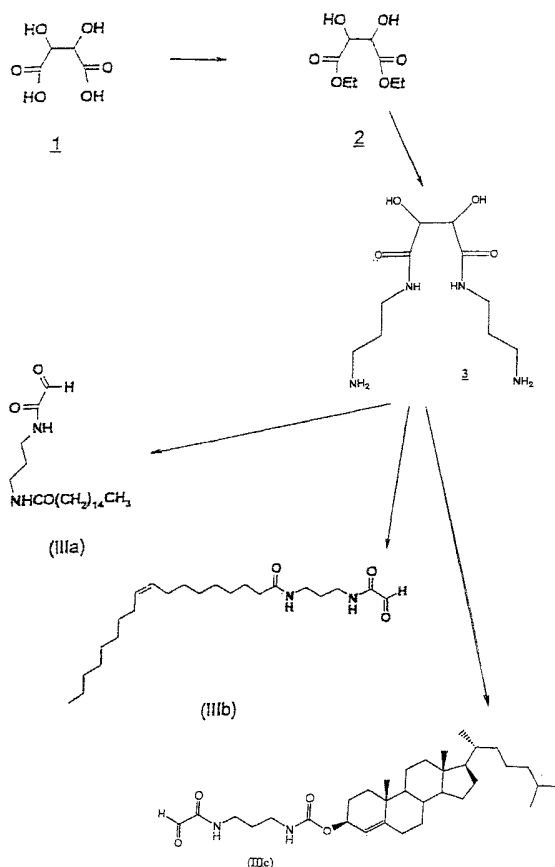
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BONNET,  
Dominique [FR/FR]; 73, avenue Marx Dormoy, F-59000  
Lille (FR). BOUREL, Line [FR/FR]; 73, avenue Marx  
Dormoy, F-59000 Lille (FR). MELNYK, Oleg [FR/FR];  
13, impasse Delecourt, F-59112 Annoeullin (FR).

(74) Mandataire : LEPEUDRY, Thérèse; Cabinet Lepeudry,  
43, rue de la Brèche aux Loups, F-75012 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR BINDING, IN SOLUTION, A PEPTIDE AND A LIPOPHILIC VECTOR AND USES THEREOF

(54) Titre : PROCÉDE DE COUPLAGE, EN SOLUTION, ENTRE UN PEPTIDE ET UN VECTEUR LIPOPHILE ET SES AP-  
PLICATIONS



(57) Abstract: The invention concerns a method for binding, in solution, at least a peptide composition and at least a lipophilic vector bearing an aldehyde function, said coupling comprising a step which consists in producing a hydrazone bond between said peptide compound and said lipophilic vector. The invention also concerns lipophilic vectors for use in said method, lipopeptides obtained by said method, uses of said lipopeptides for cell screening, and the applications of the invention, in particular for preparing targeting of an active principle of the peptide kind (for example hormone or neuropeptide) through physiological barriers such as cell membranes.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à un procédé de cou-  
plage, en solution, entre au moins un composé peptidique et  
au moins un vecteur lipophile portant une fonction aldéhyde,  
ledit couplage comprenant une étape de réalisation d'un lien  
hydrazone entre ledit composé peptidique et ledit vecteur li-  
pophile. L'invention se rapporte également aux vecteurs li-  
pophiles utilisables dans ce procédé, aux lipopeptides obtenus par  
ce procédé, aux utilisations desdits lipopeptides pour le ciblage  
cellulaire, ainsi qu'aux utilisations du procédé conforme à l'in-  
vention, notamment pour la préparation pour la vectorisation  
de principe actif de nature peptidique (par exemple hormone  
ou neuropeptide) au travers de barrières physiologiques telles  
que les membranes cellulaires.

WO 02/020558 A3



**(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 :**

— avec rapport de recherche internationale

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

9 janvier 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.*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No  
PCT/FR 01/02787

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K1/107 A61K47/48 C07C233/03 C07D209/32 A61K39/395

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 7 C07K A61K C07C C07D

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 practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FRUCHART, JEAN-SEBASTIEN ET AL: "A new tartaric acid-based linker for the synthesis of C-terminal peptide.alpha.-oxo-aldehydes" retrieved from STN Database accession no. 134:237782 CA XP002172766 &amp; PEPT. NEW MILLENNIUM, PROC. AM. PEPT. SYMP., 16TH (2000), MEETING DATE 1999, 104-106. EDITOR(S): FIELDS, GREGG B.;TAM, JAMES P.; BARANY, GEORGE. PUBLISHER: KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DORDRECHT, NETH., 2000, abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	15-23

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*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)
- \*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

- \*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
- \*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
- \*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.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 June 2002

Date of mailing of the international search report

24/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Masturzo, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 01/02787

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>C GRANDJEAN ET AL.: "Convergent synthesis of D-(-)-quinic and shikimic acid-containing dendrimers as potential C-lectin ligands by sulfide ligation of unprotected fragments" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., no. 10, October 1999 (1999-10), pages 2967-2975, XP002137985 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 1472-7781 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-14
A	<p>O MELNYK ET AL.: "Synthesis of lipopeptides using hydrazone chemical ligation" JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH., vol. 52, no. 9, September 1998 (1998-09), pages 180-184, XP000774264 MUNKSGAARD, COPENHAGEN., DK ISSN: 0367-8377 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-14
A	<p>J SHAO &amp; J P TAM: "Unprotected peptides as building blocks for the synthesis of peptide dendrimers with oxime, hydrazone, and thiazolidine linkage" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 117, no. 14, 12 April 1995 (1995-04-12), pages 3893-3899, XP002172763 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0002-7863 cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-14
P,X	<p>D BONNET ET AL.: "A novel lipophilic glyoxylic acid derivative for the lipidation of peptides using salt-free hydrazone ligation" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 41, December 2000 (2000-12), pages 10003-10007, XP002172764 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte al Application No  
PCT/FR 01/02787

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	D BONNET ET AL.: "Synthesis of an amphiphilic aldehyde using as a key step the condensation of a lipophilic glyoxylic acid derivative with tris(hydroxymehtyl)aminomethane" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 42, no. 10, 4 March 2001 (2001-03-04), pages 1875-1877, XP002172765 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 the whole document -----	1-27

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale No  
PCT/FR 01/02787

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C07K1/107 A61K47/48 C07C233/03 C07D209/32 A61K39/395		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07K A61K C07C C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FRUCHART, JEAN-SEBASTIEN ET AL: "A new tartaric acid-based linker for the synthesis of C-terminal peptide.alpha.-oxo-aldehydes" retrieved from STN Database accession no. 134:237782 CA XP002172766 & PEPT. NEW MILLENNIUM, PROC. AM. PEPT. SYMP., 16TH (2000), MEETING DATE 1999, 104-106. EDITOR(S): FIELDS, GREGG B.; TAM, JAMES P.; BARANY, GEORGE. PUBLISHER: KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DORDRECHT, NETH., 2000, abrégé	15-23
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 11 juin 2002		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 24/06/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Masturzo, P

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>C GRANDJEAN ET AL.: "Convergent synthesis of D-(-)-quinic and shikimic acid-containing dendrimers as potential C-lectin ligands by sulfide ligation of unprotected fragments"                      JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1.,                      no. 10, octobre 1999 (1999-10), pages 2967-2975, XP002137985                      CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB                      ISSN: 1472-7781                      le document en entier                      ---</p>	1-14
A	<p>O MELNYK ET AL.: "Synthesis of lipopeptides using hydrazone chemical ligation"                      JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH.,                      vol. 52, no. 9, septembre 1998 (1998-09), pages 180-184, XP000774264                      MUNKSGAARD, COPENHAGEN., DK                      ISSN: 0367-8377                      cité dans la demande                      le document en entier                      ---</p>	1-14
A	<p>J SHAO &amp; J P TAM: "Unprotected peptides as building blocks for the synthesis of peptide dendrimers with oxime, hydrazone, and thiazolidine linkage"                      JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY.,                      vol. 117, no. 14,                      12 avril 1995 (1995-04-12), pages 3893-3899, XP002172763                      AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US                      ISSN: 0002-7863                      cité dans la demande                      le document en entier                      ---</p>	1-14
P,X	<p>D BONNET ET AL.: "A novel lipophilic glyoxylic acid derivative for the lipidation of peptides using salt-free hydrazone ligation"                      TETRAHEDRON LETTERS.,                      vol. 41, décembre 2000 (2000-12), pages 10003-10007, XP002172764                      ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL                      ISSN: 0040-4039                      le document en entier                      ---</p>	1-27

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation internationale No  
PCT/FR 01/02787

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	<p>D BONNET ET AL.: "Synthesis of an amphiphilic aldehyde using as a key step the condensation of a lipophilic glyoxylic acid derivative with tris(hydroxymethyl)aminomethane" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 42, no. 10, 4 mars 2001 (2001-03-04), pages 1875-1877, XP002172765 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 le document en entier -----</p>	1-27