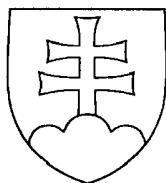


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 07.02.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 95/01489
(32) Dátum priority: 09.02.95
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 10.12.97
(86) Číslo PCT: PCT/FR96/00198, 07.02.96

(21) Číslo dokumentu:

1087-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

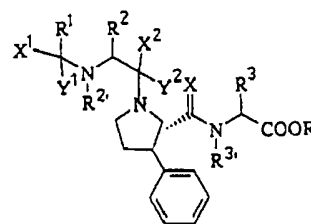
C 07K 5/103
A 61K 38/07

(71) Prihlasovateľ: RHONE-POULENC RORER S.A., Antony, FR;

(72) Pôvodca vynálezu: Clerc François-Frédéric, Antony, FR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Inhibítory farnesyl-transferázy, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície tieto inhibítory obsahujúce**

(57) Anotácia:
Inhibítory farnesyl-transferázy tvorené peptidmi všeobecného vzorca (I), kde význam substituentov je uvedený v opisnej časti, majú protirakovinové vlastnosti. Je opísaný aj spôsob prípravy týchto peptidov a farmaceutické kompozície, ktoré tieto peptidy obsahujú ako účinnú látku.



(I)

Inhibítory farnezy-transferázy, spôsob ich prípravy a farmaceutické kompozície tieto inhibítory obsahujúce

Oblasť techniky

Vynálezu sa týka inhibítorov farnezy-transferázy, spôsobu ich prípravy a farmaceutických kompozícií, ktoré tieto inhibítory obsahujú ako účinné látky.

Doterajší stav techniky

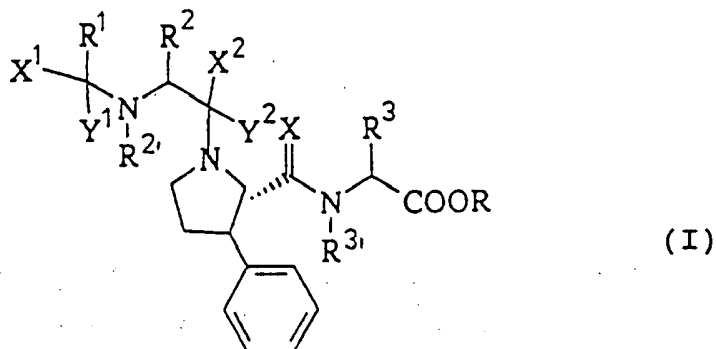
Inhibícia farnezy-transferázy a teda aj farnezylácia proteínu Ras blokuje schopnosť mutovaného proteínu Ras transformovať normálne bunky na bunky rakovinové.

C-Terminálna sekvencia génu Ras obsahuje motív "CAAX" alebo "Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa", kde Aaa znamená alifatickú aminokyselinu a Xaa znamená ľubovoľnú aminokyselinu.

Je známe, že tetrapeptidy so sekvenciou CAAX môžu inhibovať farnezyláciu proteínu Ras. V prihláške PCT WO 91/16340 a v prihláške EP 0 461 869 sú opísané inhibičné peptidy farnezy-transferázy Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa, ktorých zástupcami sú najmä Cys-Val-Leu-Ser, Cys-Val-Ile-Met a Cys-Val-Val-Met, a ktoré vykazujú inhibičnú účinnosť pri koncentráciách blízkych 10⁻⁶ alebo 10⁻⁷M.

Podstata vynálezu

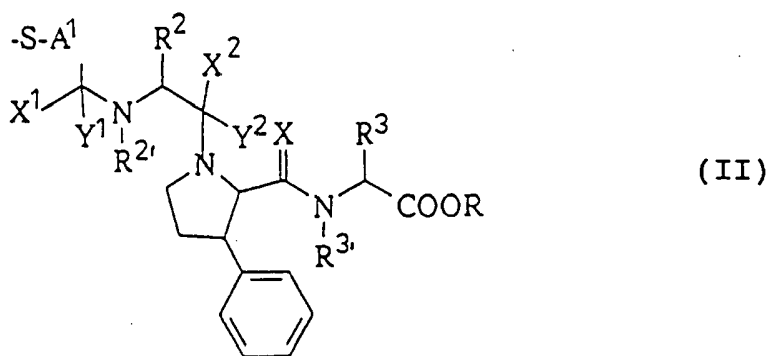
Teraz sa zistilo nové, a toto zistenie tvorí podstatu vynálezu, že peptidy všeobecného vzorca I



vykazujú inhibičnú účinnosť (IC_{50}) už pri koncentráciách asi $10^{-9}M$.

V uvedenom všeobecnom vzorci I

- R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca $Y-S-A^1-$, v ktorom
 Y znamená atóm vodíka alebo aminokyselinový zvyšok alebo zvyšok mastnej kyseliny alebo alkylovú alebo alkoxykarbo-nylovú skupinu alebo skupinu R^4-S- , v ktorej
 R^4 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupinou, alebo skupinu všeobecného vzorca II



v ktorom A^1 , X^1 , Y^1 , R^2 , $R^{2'}$, X^2 , Y^2 , X , R^3 , $R^{3'}$ a R majú ďalej uvedené významy, a

- A^1 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná v polohe alfa skupiny $>C(X^1)(Y^1)$ aminoskupinou, alkylaminoskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylaminoskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxykarbonylaminoskupinou, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka,

- X^1 a Y^1 každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
- R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná cyklohexylovou skupinou,
- $R^{2'}$ znamená atóm vodíka alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- X^2 a Y^2 každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
- R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná hydroxyskupinou, alkoxyskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, merkaptoskupinou, alkyltioskupinou, obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkylsulfonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, pričom platí, že keď R^3 znamená alkylovú skupinu substituovanú hydroxyskupinou, potom R^3 môže tvoriť s karboxylovou skupinou v polohe alfa laktón,
- $R^{3'}$ znamená atóm vodíka alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- X znamená atóm kyslíka alebo atóm síry a
- R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná alkoxyskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou, fenyltioskupinou, fenylsulfinylovou skupinou, fenylsulfonylovou skupinou, alkylaminoskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo dialkylaminoskupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 4

atómy uhlíka a alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka.

Vo všeobecnom vzorci I najmä

- R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca Y-S-A¹-, v ktorej Y znamená atóm vodíka alebo lyzínový zvyšok alebo zvyšok mastnej kyseliny obsahujúcej najviac 20 atómov uhlíka a A¹ znamená etylénovú alebo propylénovú skupinu, ktorá je prípadne substituovanú aminoskupinou,
- X¹ a Y¹ každý znamená atóm vodíka alebo spoločne tvoria s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu >C=O,
- R² znamená izopropylovú skupinu, 1-metylpropylovú skupinu, terc.butylovú skupinu alebo cyklohexylmetylovú skupinu,
- R^{2'} znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,
- X² a Y² každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu >C=O,
- R³ znamená metylovú alebo etylovú skupinu, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou, metoxyskupinou, merkaptoskupinou, metyltioskupinou, metylsulfinylovou skupinou alebo metylsulfonylovou skupinou,
- R^{3'} znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,
- X znamená atóm kyslíka a
- R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná alkoxy-skupinou, alebo fenylovú skupinu.

Obzvlášť v uvedenom vzorci I

- R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca Y-S-A¹-, v ktorom Y znamená atóm vodíka a A¹ znamená etylénovú alebo propylénovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aminoskupinou,
- X¹ a Y¹ každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu >C=O,
- R² znamená izopropylovú skupinu, 1-metylpropylovú skupinu, terc.butylovú skupinu alebo cyklohexylmetylovú skupinu,
- R^{2'} znamená atóm vodíka,
- X² a Y² každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s

- atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
 R^3 znamená metylovú alebo etylovú skupinu, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou, metoxyskupinou, merkaptoskupinou alebo metyltioskupinou,
 $R^{3'}$ znamená atóm vodíka a
 R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka.

Obzvlášť zaujímavými peptidmi podľa vynálezu sú peptidy všeobecného vzorca I, v ktorom

- R^1 znamená 2-merkaptetoetyllovú skupinu alebo 1-amino-2-merkaptetoetyllovú skupinu,
 X^1 a Y^1 každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
 R^2 znamená izopropyllovú skupinu,
 X^2 a Y^2 každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
 $R^{2'}$ znamená atóm vodíka,
 R^3 znamená 2-metyltioetyllovú skupinu alebo 2-metylsulfinyletylovú skupinu,
 $R^{3'}$ znamená atóm vodíka a
 R znamená atóm vodíka.

Vynález sa týka tiež prípravy stereoizomérov látok uvedených vo vzorci (I). Zvyšky aminokyselín $R^1C(X^1)(Y^1)$, $R^{2'}CH(NR^{2'})[C(X^2)(Y^2)]$ a $R^3CH(NR^{3'})CO-OH$ majú preferenciu konfigurácie prírodných aminokyselín.

Vynález sa tiež týka minerálnych alebo organických solí a esterov látok uvedených vo vzorci (I).

Podľa vynálezu tieto nové produkty všeobecného vzorca (I) sa môžu získať v pevnej fáze s použitím syntézy 9-fluórmetoxykarbonylového derivátu (EMOC). V tom prípade skupiny tiolov sú chránené skupinami tritylovými alebo acetamidometylovými, amínové funkcie sú chránené skupinami Boc (t-butoxykarbonylovými) a funkcie kyselín sú chránené vo forme butylesterov,

alkoholové funkcie sú chránené skupinami t-butylovými a amidové a imidazolové funkcie skupinami tritylovými.

Syntéza sa môže realizovať na živici, ktoré je uzatvorená v extrakčných striekačkách v pevnej fáze 3 cm³ z polyetylénu vysokej hustoty. Striekačky sú vybavené teflónovým filtrom a dvojcestným uzáverom z teflónu, uzatvorené sú zátkou s krídielkami z polyetylénu vysokej hustoty, určené na jedno použitie. Kývavý pohyb striekačky je zaistený rotačným zariadením pre skúmavky na hemolýzu. Premývanie a filtrácie sú uskutočňované na extrakčnej stanici v pevnej fáze.

Syntéza sa uskutočňuje s použitím 50 μmol živice. Viazanie aminokyselín prebehne počas jednej hodiny. 250 μmol aminokyseliny sa vhodne chráni v prítomnosti 250 μmol 2-(1H-benzotriazol-1)-1,1,3,3-tetrametylurónium, hexafluorofosfát (HBTU), 250 μmol N-hydroxybenzyltriazolu a 750 μmol diizopropyletylamínu v 1,2 ml zmesi N-2-metylpyrolidón (NMP)/dimetylformamidu (1/1 obj.). Odstránenie ochrannej skupiny EMOC sa uskutočňuje tromi následnými úpravami živice počas dvakrát jednej minúty, potom počas dvadsiatich minút 2 ml piperidínu v 2% roztoku (obj./obj.) v N-2-metylpyrolidóne.

Nasledujúci príklad bližšie ilustruje vynález bez toho, aby však v akomkoľvek smere obmedzoval jeho rozsah.

Príklad uskutočnenia vynálezu

Cys-(NMe)Val-[cis-3-fenyl-DL-propyl]-Met sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom:

50 μmol živice Fmoc-Met-chlórtritylová živica sa podrobí nasledujúcemu postupu:

- odstránenie ochrannej skupiny Fmoc
- päťkrát premývanie 2 ml NMP
- väzba Fmoc-cis-3-fenyl-DL-prolínu

- pätkrát premývanie 2 ml NMP
- odstránenie ochrannej skupiny FMOC
- pätkrát premývanie 2 ml NMP
- väzba FMOC-N-metylvalínu
- pätkrát premývanie 2 ml NMP
- odstránenie ochrannej skupiny FMOC
- pätkrát premývanie 2 ml NMP
- väzba FMOC-cystein(S-tritylu)
- pätkrát premývanie 2 ml NMP
- odstránenie ochrannej skupiny FMOC
- pätkrát premývanie 2 ml NMP.

Syntéza končí izoláciou produktov. Produkty sú izolované spracovaním živice pomocou 10 ml zmesi kyseliny trifluóroctovej-fenolu-etánditiolu-tioanizolu-vody v objemovom pomere 40:3:1:2:2 počas jednej hodiny a 30 minút. Živica sa potom oddelí filtráciou. Filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku na rotačnej odparovačke (RC10-10 Jouan), vybavenej lopatkovou pumpou a zberačom (-90°C) počas 1,5 hodiny, pričom teplota odparovacej komory sa udržiava na 50 °C. Konečný objem koncentráту je približne 1 ml. Produkt sa potom zráža pridaním 15 ml zmesi metyl-terc-butyléteru a petroléteru (2:1 obj.), potom sa odstredí. Usadenina sa ďalej rozpustí v 1 ml kyseliny trifluóroctovej, a opäť sa zráža prídavkom 15 ml metyl-terc-butyléteru a premytá ešte 15 ml metyl-terc-butyléteru. Produkt sa potom suší pri zníženom tlaku (3,5 kPa) a čistí sa vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) na kolóne C18 100 Å (250 x 10 mm, BioRad), eluuje gradientom acetonitrilu, obsahujúcom 0,07 % kyseliny trifluóroctovej (obj.) vo vode, obsahujúcej 0,07 kyseliny trifluóroctovej (obj.), prietokom 6 ml/min, a potom sa lyofilizuje. Získaný produkt je charakterizovaný svojim hmotnostným spektrom.

Zavedenie ochrannej skupiny FMOC do aminokyseliny sa uskutočňuje pôsobením aminokyseliny na 9-fluorometylchloroformiát (FMOC-chlorid) v zásaditom prostredí.

cis a *trans*-fenylprolín v racemickej forme sa môžu získať v podmienkach opísaných R. Sarges et J.R. Tretter, J. Org. Chem., 39, 1710 (1974).

Živica FMOC-Met-chlórtritylová sa získa reakciou 250 μ mol živice chlorotrichloridovej (Novabiochem^R) s jedným móľom FMOC-Metionínu v 2 ml dichlórmetánu a 0,5 ml diizopropyletylénamínu počas 30 minút. Po pridaní 2 ml metanolu sa reakcia sleduje ešte 30 minút. Živica sa potom päťkrát premyje 4 ml dichlórmetánu a potom suší.

Inhibičná aktivita farnezytransferázy a farnezylácia proteínu Ras je bližšie opísaná v nasledujúcom teste:

Aktivita farnezytransferázy je určená množstvom prenese- ného (³H) farnezylu od (³H) farnezylpyrofosfátu (³H)FPP na proteín p21. Štandardná reakčná zmes sa skladá, pre konečný objem 60 ml, z 50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, 5 mM ditiotreitolu, 0,2 % oktyl- β -D-glukopyranozidu, 200 pikomól p21, 4,5 pikomól (³H)FPP (61000 dpm/pikomól).

Reakcia sa zahajuje prídavkom asi 5 ng ľudskej farnezyl- transferázy čistenej z kultúry buniek THP1. Po 20 minútovej inkubácii pri 37 °C na mikrotitračnej doštičke s 96 jamkami s veľkosťou 1 ml (Titer Plate^R, Beckman) sa reakcia ukončí prídavkom 0,4 ml 0,1 % SDS v metanole pri 0 °C. Zmes sa potom pridá k 0,4 ml 30% trichlóroctovej^R (TCA) v metanole. Doštičky sa ponechajú jednu hodinu v mrazničke. Obsah zrazeniny sa tak zadrží na membráne zo sklenených vlákien^R (Filtermat^R, Pharmacia) s filtračnou jednotkou (Combi Cell Harvester^R, Skarton) a vypláchne 6% kyselinou trichlóroctovou v destilovanej vode. Membrány sa sušia v mikrovlnnej rúre, potom sa nasýtia pod teplým vzduchom Meltilex^R (Pharmacia). Inhibičná aktivita sa vypočíta v cpm na počítači β -Plate^R (LKB). Každý pokus sa opakuje trikrát.

Jednotka aktivity je definovaná jedným pikomólom (3H)FPP, ktorý sa preniesie na p21 za 20 minút.

Percentá inhibície sa získajú porovnaním pokusov s a bez inhibítora po odčítaní slepého pokusu, IC_{50} bola nameraná pri inhibíciách získaných s 9 rôznymi koncentráciami s použitím prostriedkov známych pod obchodným označením Enzfitter^R alebo Grafit^R.

Získané výsledky sú zhrnuté v Tabuľke I.

Tabuľka I

Produkt	Inhibičná aktivita IC_{50}
Cys-(N-Me)Val-[<i>cis</i> -3-fenyl-DL-propyl]-Met	$1,55 \times 10^{-8}$ M
Cys-(N-Me)Val-[<i>trans</i> -3-fenyl-DL-propyl]-Met	$9,22 \times 10^{-7}$ M

Nové peptidy (I) sa môžu vyskytovať vo forme farmaceuticky prijateľných netoxických solí. Tieto netoxické soli zahŕňujú soli minerálnych kyselín (ako je kyselina chlorovodíková, sírová, bromovodíková, fosforečná, dusičná) alebo soli organických kyselín (kyseliny octová, propiónová, sukcinová, maleínová, hydroxymaleínová, benzoová, fumarová, metánsulfonová, šťaveľová) minerálnych zásad (hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lítny, hydroxid vápenatý) alebo organických zásad (terciárne amíny ako je trietylamín, piperidín, benzylamín) podľa povahy aminokyselín, ktoré tvoria peptid (I).

Peptidy podľa predloženého vynálezu inhibujú farnezyltransferázu a farnezyláciu proteínu Ras. Sú to látky významne protirakovinové, pôsobia na úrovni nádorov pevných aj kvapalných.

Predložený vynález sa zaoberá tiež farmaceutickými prostriedkami, ktoré obsahujú aspoň jeden peptid vzorca (I) v kombinácii s jedným alebo viacerými riedidlami alebo prijateľnými farmaceutickými pomocnými látkami, ktoré sú inertné alebo fyziologicky aktívne.

Tieto farmaceutické prostriedky sa môžu podávať orálnou cestou, parenterálne alebo rektálne.

Prostriedky pre orálne podávanie zahrňujú tabletky, pilulky, prášky alebo granule. V týchto prostriedkoch sa aktívna látka podľa vynálezu zmieša s jedným alebo viacerými inertnými plnivami, ako je sacharóza, laktóza alebo škrob. Tieto prostriedky môžu obsahovať ďalšie látky ako plnivá, napríklad mazivá, ako je magnézium stearát.

Ako kvapalnú prostriedky pre orálne podávanie sa môžu použiť farmaceuticky prijateľné emulzie, roztoky, suspenzie, sirupy, sirupy s obsahom alkoholu, obsahujúce inertné plnivá ako je voda alebo parafínový olej. Tieto prostriedky môžu tiež obsahovať ďalšie pomocné látky, napríklad zmáčadlá, sladidlá, alebo aromatické látky.

Prostriedky podľa patentu pre parenterálne podávanie môžu byť v podobe roztokov sterilnej vody alebo nevodnej fáze ako suspenzia alebo emulzia. Ako rozpúšťadlo alebo vehikulum sa môže použiť propylénglykol, polyetylénglykol, rastlinné oleje zvlášť olivový olej alebo injikovateľné organické estery napr. oleát etylatý.

Tieto prostriedky môžu tiež obsahovať pomocné látky, najmä zmáčadlá, emulgátory alebo dispergátory. Sterilizácia sa môže uskutočňovať viacerými spôsobmi, napríklad s pomocou bakteriologických filtrov, vložení sterilizačnej látky do prípravku alebo zahrievaním. Látky sa môžu tiež pripraviť vo forme pevných sterilných látok, ktoré sa môžu rozpustiť bezprostredne pred použitím v sterilnej vode alebo v iných ste-

rilných injikovateľných prostriedkoch.

Prostriedky pre rektálne podávanie sú predstavované čapíkmi, ktoré môžu obsahovať ďalšie aktívne látky, vehikulum ako, napr. kakaové maslo.

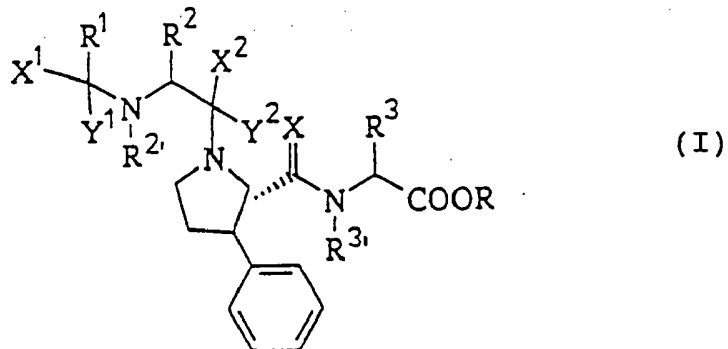
Prostriedky podľa vynálezu sú zvlášť prospešné v humánnej terapii pri liečení rôznych pôvodov rakovín.

V humánnej terapii dávka závisí na požadovanom účinku, čase užívania a na individuálnych požiadavkách pacienta, pre ktorého je látka určená.

Všeobecne sa dávka u človeka pohybuje medzi 0,1 a 20 mg/kg denne (pri intraperitoneálnej aplikácii).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Peptidy všeobecného vzorca I

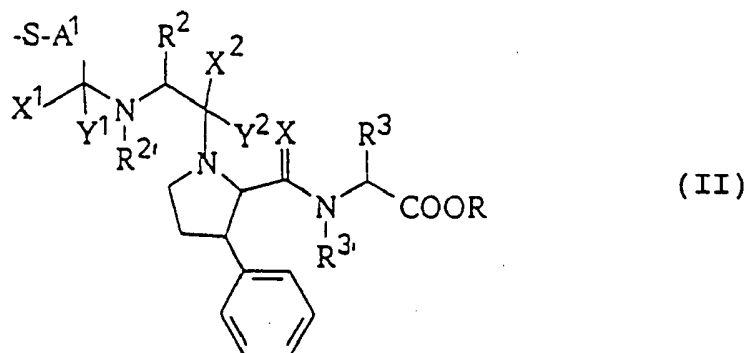


v ktorom

R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca $Y-S-A^1-$, v ktorom

Y znamená atóm vodíka alebo aminokyselinový zvyšok alebo zvyšok mastnej kyseliny alebo alkylovú alebo alkoxykarbo-nylovú skupinu alebo skupinu R^4-S- , v ktorej

R^4 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná fenylovou skupi-
nou, alebo skupinu všeobecného vzorca II



v ktorom A^1 , X^1 , Y^1 , R^2 , $R^{2'}$, X^2 , Y^2 , X , R^3 , $R^{3'}$ a R majú
ďalej uvedené významy, a

A^1 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu obsahu-
júcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná
v polohe alfa skupiny $>C(X^1)(Y^1)$ aminoskupinou, alkylami-
noskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkanoylami-
noskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkoxy-
karbonylaminoskupinou, ktorej alkylový zvyšok obsahuje 1
až 4 atómy uhlíka,

- X^1 a Y^1 každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
- R^2 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná cyklohexylovou skupinou,
- $R^{2'}$ znamená atóm vodíka alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- X^2 a Y^2 každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
- R^3 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná hydroxyskupinou, alkoxyskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, merkaptoskupinou, alkyltioskupinou, obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkylsulfonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, pričom platí, že keď R^3 znamená alkylovú skupinu substituovanú hydroxyskupinou, potom R^3 môže tvoriť s karboxylovou skupinou v polohe alfa laktón,
- $R^{3'}$ znamená atóm vodíka alebo priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,
- X znamená atóm kyslíka alebo atóm síry a
- R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná alkoxyskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfinylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkylsulfonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou, fenyltioskupinou, fenylsulfinylovou skupinou, fenylsulfonylovou skupinou, alkylaminoskupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo dialkylaminoskupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, alebo fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo odlišnými substituentami zvolenými z množiny zahrňujúcej atómy halogénov, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkyltioskupinu obsahujúcu 1 až 4

atómy uhlíka a alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka.

2. Peptidy podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom
- R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca Y-S-A¹-, v ktorej Y znamená atóm vodíka alebo lyzínový zvyšok alebo zvyšok mastnej kyseliny obsahujúcej najviac 20 atómov uhlíka a A¹ znamená etylénovú alebo propylénovú skupinu, ktorá je prípadne substituovanú aminoskupinou,
 - X¹ a Y¹ každý znamená atóm vodíka alebo spoločne tvoria s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu >C=O,
 - R² znamená izopropylovú skupinu, 1-metylpropylovú skupinu, terc.butylovú skupinu alebo cyklohexylmetylovú skupinu,
 - R^{2'} znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,
 - X² a Y² každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu >C=O,
 - R³ znamená metylovú alebo etylovú skupinu, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou, metoxyskupinou, merkaptoskupinou, metyltioskupinou, metylsulfinylovou skupinou alebo metylsulfonylovou skupinou,
 - R^{3'} znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,
 - X znamená atóm kyslíka a
 - R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná alkoxy-skupinou, alebo fenylovú skupinu.

3. Peptidy podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom
- R¹ znamená skupinu všeobecného vzorca Y-S-A¹-, v ktorom Y znamená atóm vodíka a A¹ znamená etylénovú alebo propylénovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná aminoskupinou,
 - X¹ a Y¹ každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu >C=O,
 - R² znamená izopropylovú skupinu, 1-metylpropylovú skupinu, terc.butylovú skupinu alebo cyklohexylmetylovú skupinu,
 - R^{2'} znamená atóm vodíka,

X^2 a Y^2 každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
 R^3 znamená metylovú alebo etylovú skupinu, ktorá je substituovaná hydroxyskupinou, metoxyskupinou, merkaptoskupinou alebo metyltioskupinou,
 $R^{3'}$ znamená atóm vodíka a
 R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka.

4. Peptidy podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom
 R^1 znamená 2-merkptoetylovú skupinu alebo 1-amino-2-merkptoetylovú skupinu,
 X^1 a Y^1 každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
 R^2 znamená izopropylovú skupinu,
 X^2 a Y^2 každý znamená atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sú viazané, skupinu $>C=O$,
 $R^{2'}$ znamená atóm vodíka,
 R^3 znamená 2-metyltioetylovú skupinu alebo 2-metylsulfinyletylovú skupinu,
 $R^{3'}$ znamená atóm vodíka a
 R znamená atóm vodíka.

5. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje dostatočné množstvo peptidu všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 4 v kombinácii s jedným alebo niekoľkými farmaceuticky prijateľnými riedidlami alebo s jednou alebo niekoľkými farmaceuticky prijateľnými prísadami, ktoré sú inertné alebo fyziologicky účinné.