

P04 01253



A2

165/1308

**Dolastatin 10 származékok** , előállítás az előállítására  
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények  
**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Bejelentés napja: 2002. 07. 17.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/07931

A nemzetközi közzététel száma: WO 03/008378

Elsőbbsége: 2001. 07. 19. 01117410.9 EP

### KIVONAT

A találmány tumorelles hatású (I) általános képletű új vegyületekre, gyógyászatilag alkalmas sóikra, továbbá az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerek előállítására történő felhasználására, továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására vonatkozik.

A képletben

$R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-csoport;

$R^4$  jelentése hidrogénatom;

adott esetben helyettesített alkil-csoport;

alkenil-csoport;

alkinil-csoport;

cikloalkil-csoport;

adott esetben helyettesített aril-csoport;

adott esetben helyettesített aralkil-csoport; vagy

heterociklikus-alkil-csoport;

$R^5$  jelentése alkil-amino-csoport;

hidroxilcsoport;

adott esetben helyettesített cikloalkil-amino-csoport;

arilamino-csoport;

adott esetben helyettesített aralkilamino-csoport;

alkoxi-csoport;

benzhydrazino-csoport;

adott esetben helyettesített heterociklikus-csoport;

heterociklikus-amino-csoport;

adott esetben helyettesített heterocikloalkilamino-csoport;

adott esetben helyettesített aralkoxi- vagy aralkil-csoport; és

**n** értéke 0, 1 vagy 2.

PK

felvezető dba: (I) át vezet

P 0 4 0 1 2 5 3



AR

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1308

*Dolastatin 10 származékok, peptidok az előállításukra  
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Feltalálók:

FUJII Toshihiko 6-1-29-203 Kounandai, Kounan-Ward, Yokohama-shi,  
Kanagawa-ken 234-0054, JP

OKADA Takehiro 4-17-17-102, Fujigatani, Kugenuma-Fujigaya, Fujisawa-shi,  
Kanagawa-ken, 252-0804, JP

TANIGUCHI Mikio 2-24-8 Shonandai, Fujisawa-shi, Kanagawa-ken,  
252-0804, JP

WATANABE Fumio Saitoh Apartment 202, 356 Ueki, Kamakura-shi,  
Kanagawa-ken, 247-0073, JP

Bejelentés napja: 2002. 07. 17.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/07931

A nemzetközi közzététel száma: WO 03/008378

Elsőbbsége: 2001. 07. 19. 01117410.9 EP

Találmányunk tumorelles hatással rendelkező új vegyületekre, e vegyületeknek a gyógyászatban történő felhasználására, a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, ezek előállítására és a szintézisnél felhasználható közbenső termékekre vonatkozik.

Ismeretes, hogy a mikrotubulák az eukarióta sejtek mitotikus részében levő orsók fő komponensei és sok más alap és esszenciális sejtfunkcióban is részt vesznek. A tubulin a mikrocsonknak komponense és hosszú évek óta a rákellenes terápia jó molekuláris targetjének tekinthető [*Exp. Opin. Ther. Patents*, 9(8), 1069-1081 (1999)]. A tubulin inhibitorok (pl. a taxánok és vinka-alkaloidák) jelenleg is több szolid tumor kezelésére felhasznált fontos rákellenes gyógyszerek. E gyógyászati hatóanyagok hatékonysága azonban korlátozott és erősen toxikusak (pl. myelotoxicitás), minthogy szelektív tumor aktivitást nem mutatnak. A dolastatin 10 a *Dolabella auricularia* tengeri puhatestű állatból izolált potens antimitotikus peptid, amely a tubulin polimerizációt gátolja és a taxánoktól, valamint vinka-alkaloidáktól eltérő kémiai osztályba tartozik [*Curr. Pharm. Des.*, 5, 139-162 (1999)]. Preklinikai vizsgálatok során a dolastatin 10 sejttenyészetekben és állati modellekben számos egér- vagy patkány és humán tumor ellen aktivitást mutatott. A dolastatin 10 és két szintetikus dolastatin-származékok - Cemadotin és TZT-1027 - jelenleg klinikai fázis I és II vizsgálat tárgyát képezi [*Drugs of the future*, 24(4), 404-409 (1999)]. A tumorelles hatóanyagok fenti új osztálya a közeli jövőben klinikai kezelésnél új kémiai hatóanyag típus lehetne, azonban biztonság (pl. myelotoxicitás, neurotoxicitás és néhány egyéb nemkívánatos hatás) miatt hátrányokat mutatnak.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a dolaproin részben különböző tio-csoportokat tartalmazó dolastatin 10 származékok humán rák xenograft modellekben javított tumorelles aktivitást mutatnak és jobb terápiás indexszel rendelkeznek.

Találmányunk tárgya tumorelles hatást mutató (I) általános képletű új vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik.

A képletben

$R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-

-csoport;

**R<sup>4</sup>** jelentése hidrogénatom;

adott esetben egy-három hidroxil-, alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, alkil-karboniloxi-, karbamoiloxi- és/vagy halogén-helyettesítőt hordozó alkil-csoport;

alkenil-csoport;

alkinil-csoport;

3-7 szénatomos cikloalkil-csoport;

adott esetben egy-három halogénatommal, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino- és/vagy benzil-csoporttal helyettesített aril-csoport;

aralkil-csoport, amelynek aril-része adott esetben egy-három halogén-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino- és/vagy benzil-helyettesítőt hordoz; vagy

heterociklikus-alkil-csoport;

**R<sup>5</sup>** jelentése 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport;

hidroxilcsoport;

adott esetben fenil- vagy benzil-csoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkil-amino-csoport;

arilamino-csoport;

1-4 szénatomos alkilén-csoportot és adott esetben egy-három halogénatommal, alkoxi-karbonil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, karbamoiloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino- és/vagy benzil-csoporttal helyettesített aril-csoportot tartalmazó aralkilamino-csoport;

1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

benzihidrazino-csoport;

adott esetben egy-három benzil-, benzhidril-, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkil-karba-

moiloxi-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, acilamino-, alkoxi-karbonilamino-, fenil- és/vagy halogén-helyettesítőt hordozó heterociklikus-csoport;

heterociklikus-amino-csoport;

adott esetben egy-három benzil-, benzhidril-, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkil-karbamoiloxi-, amino-, dialkilamino-, acilamino-, alkoxi-karbonilamino- és/vagy halogén-helyettesítőt hordozó heterocikloalkilamino-csoport;

aralkoxi- vagy aralkil-csoport, amely csoportok adott esetben egy-három halogén-atommal, alkoxi-karbonil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino-, aminoszulfonil- és/vagy benzil-csoporttal helyettesítve lehetnek; és

**n** értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek tumorellenes hatással rendelkeznek és rosszindulatú betegségek, különösen colorektális rák, tüdőrák, emlőrák, gyomorrák, méhnyakrák és hólyagrák kezelésére alkalmazhatók.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő, feltéve, hogy mást nem közlünk.

Az "alkil-csoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációkban - legfeljebb 12 szénatomot, előnyösen legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportok értendők, pl. metil-, etil-, n-propil-, 2-metil-propil- (izobutil), 1-metil-etil- (izopropil), n-butil- vagy 1,1-dimetil-etil-csoport (tercier-butil-csoport). Az alkil-csoportok különösen előnyösen legfeljebb 4 szénatomot tartalmaznak. Az alkil-csoportok helyettesíthetnek lehetnek vagy egy vagy több, előnyösen egy-három, legelőnyösebben egy helyettesítőt hordozhatnak. A helyettesítő hidroxil-, alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, acetoxi-, alkil-karboniloxi-, alkoxikarbonil-, karbamoiloxi-, karbamoil-csoport vagy halogénatom lehet.

Az "alkenil-csoport" kifejezés - önmagában vagy kombinációkban - legalább egy olefin kettőskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, pl. vinil-, allil- vagy bute-

nil-csoport. Az alkenil-csoportok általános képlete  $C_mH_{2m-1}$  (ahol  $m$  értéke 2 vagy ennél nagyobb egész szám, előnyösen 2-7).

Az "alkinil-csoport" kifejezés legalább egy hármaskötést tartalmazó szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, pl. propinil-, butin-1-il-csoport stb. Az alkinil-csoportok általános képlete  $C_mH_{2m-2}$  (ahol  $m$  értéke 2 vagy ennél nagyobb egész szám, előnyösen 2-7).

A "3-7 szénatomos cikloalkil-csoport" kifejezésen telített, 3-7 szénatomot tartalmazó gyűrűs szénhidrogén-csoportok értendők, pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport vagy más hasonló csoportok. A cikloalkil-csoportok helyettesíthetnek lehetnek vagy egy vagy több, előnyösen egy-három, különösen egy helyettesítőt hordozhatnak. A helyettesítő alkil-, fenil-, amino-, hidroxil-csoport vagy halogénatom, előnyösen fenil-csoport lehet.

Az "alkilén-csoport" kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú, 1-4 szénatomot tartalmazó kétértékű szénhidrogén-csoportokra vonatkozik, pl. metilén- ( $-CH_2-$ ), etilén-, propilén-, izopropilén- vagy butilén-csoport.

Az "aril-csoport" kifejezés 6- vagy 10-tagú, aromás vagy részlegesen aromás karbociklikus csoportokra vonatkozik, pl. fenil-csoport (azaz "Ph"), naftil- vagy tetrahidronaftil-csoport, előnyösen fenil- vagy naftil-csoport, legelőnyösebben fenil-csoport. Az aril-csoport adott esetben egy vagy több, előnyösen egy-három, legelőnyösebben egy helyettesítőt hordozhat. A helyettesítő halogénatom (előnyösen fluor-, klóratom), alkoxi-karbonil-csoport (pl. metoxi-karbonil-csoport), alkil-karboniloxi-csoport (pl. acetoxi-csoport), ciano-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, karbamoiloxi-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, szulfamoil- (azaz  $H_2NSO_2-$ ), amino-, 1,3-dioxolil- vagy 1,4-dioxolil-csoport lehet. Különösen előnyös helyettesítők az alkil-, alkoxi-, hidroxil-csoportok, halogénatomok, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, alkil-tio-, szulfamoil-, benzil- és heterociklikus-csoportok.

Az "aralkil-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, alkilén-csoporton keresztül kapcsoló aril-csoportok értendők. Az aralkil-csoport aril-része egy vagy több helyettesí-

tőt, előnyösen egy-három, különösen előnyösen egy vagy kettő, legelőnyösebben egy helyettesítőt hordozhat. A helyettesítő halogénatom (előnyösen fluor-, klóratom), alkoxi-karbonil-csoport (pl. metoxi-karbonil-csoport), alkil-karboniloxi-csoport (pl. acetoxi-csoport), ciano-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, karbamoiloxi-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, szulfamoil-, amino-, 1,3-dioxolil- vagy 1,4-dioxolil-csoport lehet. Különösen előnyös helyettesítők az aralkil-, alkoxi-, hidroxil-csoportok, halogénatomok, amino-, mono- vagy dialkilamino- és alkil-tio-csoportok.

Az "heterociklikus-csoport" kifejezés telített, telítetlen vagy aromás, egyértékű, egy-három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportokra vonatkozik, pl. furil-, piperidin- (előnyösen piperidin-1-il, piperidin-4-il), piperazinil- (előnyösen piperazin-1-il), piridinil-, tiofenil-, tiadiazolil-, tiazolil-, benzotiazolil-, imidazolil-, tetrahydroizokinolil-csoport és más hasonló csoportok. A heterociklikus-csoport egy vagy több, előnyösen egy-három, még előnyösebben egy-kettő, legelőnyösebben egy helyettesítőt hordozhat. A helyettesítő benzil-, benzhidril-, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkil-karbamoiloxi-, amino-, dialkilamino-, acilamino-, alkoxikarbonil-amino-csoport vagy halogénatom lehet.

A "heterociklikus-amino-csoport" kifejezés a fentiekben meghatározott, amino-csoporton keresztül kapcsolódó heterociklikus-csoportokra vonatkozik, azaz heterociklikus-NH-csoportok.

A "heterociklikus-alkil-amino-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, az amino-csoporthoz alkilén-csoporton keresztül kapcsolódó heterociklikus-csoportok értendők, azaz heterociklikus-alkilén-NH-csoportok. A heterociklikus-amino-csoport adott esetben egy vagy több, előnyösen egy-három, még előnyösebben egy-kettő, legelőnyösebben egy helyettesítőt hordozhat. A helyettesítő benzil-, benzhidril-, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkil-karbamoiloxi-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, acilamino-, alkoxikarbonilamino-csoport vagy halogénatom lehet. Különösen előnyös helyettesítők az alkil-, hidroxil-, alkil-karbamoiloxi-, amino-, dialkilamino-, acilamino-, alkilkarbonilamino-csoportok vagy a halogénatomok.

Az "amino-csoport" kifejezés  $\text{-NH}_2$  csoportra, valamint egy vagy több kis szénatomszámú alkil-csoporttal helyettesített vagy irodalomból ismert csoportokkal (pl. benziloxikarbonil-, acetyl-, alkoxikarbonil- vagy benzil-csoport és más hasonló csoportok) védett amino-csoportokra vonatkozik.

A "cikloalkilamino-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, amino-csoporton keresztül kapcsolódó cikloalkil-csoportok (pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-csoport és más hasonló csoportok) értendők. A cikloalkilamino-csoportok helyettesíthetnek lehetnek vagy egy vagy több, előnyösen egy-három, még előnyösebben egy vagy két és legelőnyösebben egy helyettesítőt hordozhatnak. A helyettesítő előnyösen fenil- vagy benzil-csoport lehet.

Az "arilamino-csoport" kifejezés a fentiekben meghatározott, az alapszerkezethez amino-csoporton keresztül kapcsolódó aril-csoportokra vonatkozik, azaz aril-NH- csoportok.

Az "aralkilamino-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, az alapszerkezethez alkilén-amino-csoporton keresztül kapcsolódó aril-csoportok értendők, azaz aralkil-NH-csoportok. Az aralkilamino-csoport adott esetben kis szénatomszámú alkil-csoporttal (előnyösen metil-csoport) helyettesítve lehet, azaz aralkil-NCH<sub>3</sub> csoportok.

Az "acetoxi-csoport" kifejezés a  $\text{-O-OC-CH}_3$  csoportra vonatkozik.

A "karbamoil-csoport" kifejezés a  $\text{-CO-NH}_2$  csoportra, míg a karbamoiloxi-csoport a  $\text{-O-CO-NH}$  csoportra vonatkozik.

Az "alkil-karbamoiloxi-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, az alapszerkezethez karbamoiloxi-csoporton keresztül kapcsolódó alkil-csoportok értendők, azaz  $\text{-O-CO-NH-alkil}$  csoport.

Az "alkil-karboniloxi-csoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, az alapszerkezethez karboniloxi-csoporton keresztül kapcsolódó alkil-csoportok értendők, azaz  $\text{-O-CO-alkil}$  csoportok

Az "alkoxi-csoport" kifejezés R'-O- általános képletű csoportokra vonatkozik (ahol R' jelentése a fentiekben meghatározott alkil-csoport).

Az "aralkoxi-csoport" kifejezésen Y-O- általános képletű csoportok értendők (ahol Y jelentése a fentiekben meghatározott aralkil-csoport).

Az "alkil-tio-csoport" kifejezés R-S- általános képletű csoportokra vonatkozik (ahol R jelentése a fentiekben meghatározott alkil-csoport).

A "halogénatom" kifejezés a fluor-, bróm-, jód- és klóratomot öleli fel.

Az "adott esetben helyettesített" kifejezés azt jelenti, hogy egy vagy több, előnyösen egy-három helyzethez a fentiekben meghatározott azonos vagy különböző szubsztituensek kapcsolódhatnak.

A "gyógyászatiilag alkalmas sók" kifejezésen szokásos savaddíciós vagy bázisokkal képezett addíciós sók értendők, amelyek az (I) általános képletű vegyületek biológiai hatékonyságát és tulajdonságait megtartják. A sóképzéshez megfelelő nem-toxikus szerves vagy szervetlen savak, illetve szerves vagy szervetlen bázisok alkalmazhatók. A savaddíciós só képzéséhez szervetlen savak (pl. sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav, szulfaminsav, foszforsav vagy salétromsav) vagy szerves savak (pl. p-toluolszulfonsav, szalicilsav, metánszulfonsav, oxálsav, borostyánkősav, citromsav, almasav, tejsav, fűmársav és más hasonló savak) alkalmazhatók. A bázisokkal képezett addíciós sók nátrium-sók, kálium-sók, ammónium-sók vagy kvaterner ammónium-hidroxidok (pl. tetrametilammónium-hidroxidok) lehetnek.

A "gyógyászatiilag alkalmas" kifejezés - pl. a gyógyászatiilag alkalmas hordozókkal, excipiensekkel, előgyógyszerekkel (prodrug) stb. kapcsolatban - azt jelenti, hogy a megjelölt anyag gyógyászatiilag alkalmas és lényegében nem-toxikus.

Az "gyógyászatiilag alkalmas metabolit" kifejezés az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag alkalmas és hatékony metabolitjaira vonatkozik.

Találmányunk továbbá a fenti vegyületek előgyógyszereire (prodrug) is vonatkozik. Az "előgyógyszer" kifejezésen olyan vegyületek értendők, amelyek fiziológiai körülmények között vagy szolvolízissel valamely (I) általános képletű vegyületté vagy gyógyászatilag alkalmas sójává alakíthatók. Az előgyógyszerek a szervezetbe bejuttatva hatástalanok lehetnek, azonban in vivo (I) általános képletű vegyületté alakulnak.

Előnyösek azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^4$  jelentése hidrogénatom; adott esetben egy-három hidroxil-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, karbamoil-, karbamoiloxi-, acetoxi- és/vagy karboxil-csoporttal helyettesített alkil-csoport; alkenil-csoport; alkinil-csoport; 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport; adott esetben egy-három alkil-, alkoxi-, hidroxil-csoporttal, halogénatommal, amino-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-tio- és/vagy alkil-karbonilamino-csoporttal helyettesített aril-csoport; aralkil-csoport, amelynek az aril-része adott esetben egy-három alkil-, alkoxi-, hidroxil-csoporttal, halogénatommal, amino-, mono- vagy dialkilamino- és/vagy alkil-tio-csoporttal helyettesítve lehet; vagy heterociklikus-alkil-csoport.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^4$  jelentése fenil-, metil-, tercier-butil-, 4-tercier-butil-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 2-amino-etil-, 2-dimetil-amino-etil-,  $ZHNCH_2CH_2$ - (ahol Z jelentése benziloxikarbonil-csoport), 4-metiltio-fenil-, ciklohexil-, 2-, 3- vagy 4-hidroxil-fenil-, 4-acetamino-fenil-, 4-fluor-fenil-, etil-, izopropil-, benzil-, 2-acetoxi-etil-, etil-karbamoiloxi-etil-, dietil-karbamoil-metil-, fenil-etil-, allil-, n-pentil-, 2-naftil-, 4-fluor-benzil-, 2-furil-metil- vagy 2-hidroxil-etil-csoport.

Legelőnyösebbek azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^4$  jelentése fenil-, 4-hidroxil-fenil-, 4-acetamino-fenil-, tercier-butil-, etil-, izopropil-, tercier-butil-, benzil-, 3-hidroxil-fenil-, 2-hidroxil-fenil-, 2-acetoxi-etil-, allil-, n-pentil-, 2-hidroxil-etil- vagy metil-csoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^5$  jelentése 1-6 szénatomos alkilamino-csoport; hidroxil-csoport; adott esetben fenil- vagy benzil-csoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkilamino-csoport; arilamino-csoport; 1-4 szénatomos alkilén-csoportot és adott esetben egy-három  $H_2NSO_2$ -, hidroxil-, alkil-, benzil-, alkoxi-

-karbamoiloxi- és/vagy heterociklikus-csoporttal helyettesített aril-csoportot tartalmazó aralkilamino-csoport; 1-4 szénatomos alkoxi-csoport; benzhidrazino-csoport; adott esetben benzil- vagy benzhidril-csoporttal helyettesített heterociklikus-csoport, heterociklikus-amino-csoport; adott esetben egy-három alkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkil-karbamoiloxi-, amino-, dialkilamino-, acilamino-, alkoxikarbonilamino-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített heterociklikus-csoportot tartalmazó heterociklikus-amino-csoport; vagy aralkoxi- vagy aralkil-csoport, amely csoportok adott esetben egy-három halogénatommal, alkoxikarbonil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxil-, fenil-, fenoxil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxil-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino-, aminoszulfonil- és/vagy benzil-csoporttal helyettesítve lehetnek.

Még előnyösebbek azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^5$  jelentése fenetilamino-csoport; fenetoxi-csoport; benziloxi-csoport; 2-naftil-metilamino-csoport; benzil-piperazino-, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolino-csoport; tercier-butoxi-csoport; hidroxil-csoport; 4- $H_2NSO_2PhCH_2CH_2$  csoport; 2-, 3- vagy 4-hidroxil-fenetilamino-csoport; 2-, 3- vagy 4-hidroxil-fenil-N-metil-amino-csoport; N-benzil-fenetilamino-csoport; 4-tercier-butil-benzilamino-csoport; benzilamino-csoport; N-metil-fenetilamino-csoport; 4-benzhidril-piperazino-csoport; 2-fenil-ciklopropilamino-csoport; tienil-etilamino-csoport; 2-piridil-etilamino-csoport; 5-etil-pirazolil-csoport; 4,3-dimetoxil-feniletilamino-csoport; benzil-hidrazino-csoport; benzotiazol-2-il-metil-amino-csoport; 2-piridin-4-il-amino-csoport, 3,4-dimetoxil-fenil-etil-metil-amino-csoport; benzotiazol-2-il-metil-amino-csoport, 2-piridin-3-il-etilamino-csoport; piridin-4-il-metil-amino-csoport; tiazol-2-il-amino-csoport; naftalin-2-il-amino-csoport; 4-klór-fenil-etilamino-csoport; 4-metoxil-fenil-etilamino-csoport, 4-(1,2,3)tiadiazol-4-il-benzilamino-csoport; 2-ciklohexilamino- vagy 1-benzil-piperidin-4-il-amino-csoport.

Legelőnyösebbek azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^5$  jelentése fenetilamino-, 4,3-dimetoxil-feniletilamino-, tienil-etilamino-, 2-piridil-etilamino-, 4-(hidroxil-fenil)-etilamino-, N-metil-fenetilamino-, 2-(hidroxil-fenil)-etilamino-, 3-(hidroxil-fenil)-etilamino-, 2-(hidroxil-fenil)-etil-N-metilamino-, 3-(hidroxil-fenil)-etil-N-metilamino-, 4-(hidroxil-fenil)-etil-N-metilamino- vagy benzil-hidrazino-csoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése metil-csoport;  $R^3$  jelentése hidrogénatom és n értéke 0.

A fenti vegyületek példái az alábbiak:

- a) N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- b) N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- c) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-(S)-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- d) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(4-tercier-butil-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- e) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metoxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- f) 3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav-fenetil-észter;
- g) 3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav-benzil-észter;
- h) N-(1-{[1-szekunder-butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilszulfanil-2-[(naftalin-2-il-metil)-karbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- i) N-{1-[(4-{2-[1-(2-amino-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- j) N-{1-[(4-{2-[3-(4-benzil-piperazin-1-il)-1-metilszulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

- k) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[3-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-1-metilszulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- l) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(2-dimetilamino-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- m) (2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilkarbamoil-etilszulfanil}-etil)-karbaminsav-benzil-észter;
- n) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metilszulfanil-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- o) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-ciklohexilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- p) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(S)-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- q) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- r) N-{1-[(4-{2-[1-(4-acetilamino-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- s) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(4-fluor-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- t) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-(R)-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- u) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-etilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-

- 1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- v) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-izopropilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- w) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-tercier-butylszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- x) N-[1-({4-[2-(1-benzilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- y) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- z) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- aa) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- bb) ecetsav-2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilkarbamoil-etilszulfanil}-etil-észter;
- cc) 3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav-tercier-butyl-észter;
- dd) 3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav;
- ee) N-(1-{[1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-(2-{1-metilszulfanil-2-[2-(4-szulfamoil-fenil)-etilkarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

- ff) N-(1-([1-szekunder-butyl-4-(2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- gg) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetilkarbamoil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- hh) N-{1-[(4-{2-[3-(4-benzhidril-piperazin-1-il)-1-metilszulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ii) N-(1-([1-szekunder-butyl-4-(2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- jj) N-(1-([1-szekunder-butyl-4-(2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- kk) N-{1-[(4-{2-[2-(benzil-fenetilkarbamoil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ll) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-fenil-ciklopropilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- mm) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[2-(4-tercier-butyl-benzilkarbamoil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- nn) N-[1-({4-[2-(2-benzilkarbamoil-1-metilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- oo) N-{1-[(4-{2-[2-(N'-benzil-hidrazinokarbonil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- pp) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-

-butiramid;

qq) N-[1-({4-[2-(1-allilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

rr) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-4-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

ss) N-(1-{[4-(2-{2-[(benzotiazol-2-il-metil)-karbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

tt) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-tiofen-2-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

uu) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-3-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

vv) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-2-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

ww) N-(1-{[1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-(2-{1-metilszulfanil-2-[(piridin-4-il-metil)-karbamoil]-etil}-pirrolidin-4-il)-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

xx) N-(1-{[1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(3H-imidazol-4-il)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

yy) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(tiazol-2-il-karbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

zz) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(naftalin-2-il-karbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

- aaa) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(2-ciklohexilkarbamoil-1-metilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- bbb) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(2-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-karbamoil}-1-metilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ccc) N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ddd) N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(4-klór-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- eee) N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(1-pentilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- fff) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-(naftalin-2-il-szulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ggg) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(4-fluor-benzilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- hhh) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(furan-2-il-metilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- iii) N-(1-{{1-szekunder-butil-2-metoxi-4-(2-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- jjj) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- kkk) N-{1-[(4-{2-[2-(1-benzil-piperidin-4-il-karbamoil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-

-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

lll) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{{1-tercier-butylsulfanyl-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

mmm) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{{1-tercier-butylsulfanyl-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

nnn) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{{1-tercier-butylsulfanyl-2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

ooo) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{{1-dimetilkarbamoilmetilsulfanyl-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

ppp) N-[1-{{1-szekunder-butyl-4-[2-(1-dimetilkarbamoilmetilsulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

qqq) etil-karbaminsav-2-{{1-[1-(4-{{2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-fenetilkarbamoil-etil-sulfanyl}-etil-észter.

Az  $R^1$  és  $R^2$  helyén metil-csoportot,  $R^3$  helyén hidrogénatomot és  $n = 0$  jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok a származékok, amelyekben  $R^4$  jelentése fenil-, 4-hidroxi-fenil- (R), 4-AcNHPh- (azaz 4-acetamino-fenil-csoport), t-butyl- (R), etil-, izopropil-, terciér-butyl-, benzil-, 3-hidroxi-fenil-, 2-hidroxi-fenil-, 2-hidroxi-etil-, 2-acetoxi-etil-, allil- vagy n-pentil-csoport és  $R^5$  jelentése fenetilamino-csoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbiak:

N-[1-{{1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilsulfanyl-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-{1-[(4-{2-[1-(4-acetilamino-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-(R)-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-izopropilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-[1-({4-[2-(1-benzilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

ecetsav-2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilkarbamoil-etilszulfanil}-etil-észter;

N-[1-({4-[2-(1-allilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-

-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(1-pentilszulfanyl-2-fenetilkarbamoi-etyl)-pirrolidin-1-il]-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid.

Az R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> helyén metil-csoportot, R<sup>3</sup> helyén hidrogénatomot és n = 0 jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői azok az származékok, amelyekben R<sup>4</sup> jelentése metil-csoport és R<sup>5</sup> jelentése 4-(hidroxifenil)-etilamino-, N-metil-fenetilamino-, 2-(hidroxifenil)-etilamino-, 3-(hidroxifenil)-etilamino-, benzilhidrazino-, 4,3-dimetoxi-fenetilamino-, tienil-etilamino-, 2-piridil-etilamino-csoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbiak:

N-(1-({1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(4-hidroxifenil)-etilkarbamoi]-1-metilszulfanyl-etyl}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetil-karbamoil)-1-metilszulfanyl-etyl]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-(1-({1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(2-hidroxifenil)-etilkarbamoi]-1-metilszulfanyl-etyl}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-(1-({1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(3-hidroxifenil)-etilkarbamoi]-1-metilszulfanyl-etyl}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-{1-[(4-{2-[2-(N'-benzil-hidrazinokarbonil)-1-metilszulfanyl-etyl]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanyl-2-(2-tiofen-2-il-etilkarbamoi)-etyl]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-3-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-2-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése metil-csoport,  $R^3$  jelentése hidrogénatom és n értéke 1. E vegyület-csoport előnyös képviselője pl. az

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(2-metánszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése metil-csoport,  $R^3$  jelentése hidrogénatom és n értéke 2. E vegyület-csoport előnyös képviselője pl. az

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^1$  jelentése metil-csoport,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése hidrogénatom és n értéke 0.

Az ilyen vegyületek előnyös képviselői pl. az alábbiak:

a) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;



- b) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- c) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-tercier-butylszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- d) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- e) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-izopropilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- f) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetilkarbamoil-1-(2-metil-propán-2-szulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- g) N-(1-{[1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- h) N-(1-{[1-szekunder-butyl-4-(2-{1-tercier-butylszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramid.

Az  $R^1$  helyén metil-csoportot,  $R^2$  és  $R^3$  helyén hidrogénatomot és  $n = 0$  értéknek megfelelő (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok a származékok, amelyekben  $R^4$  jelentése etil-, fenil-, terciér-butyl-, metil-, vagy izopropil-csoport és  $R^5$  jelentése fenetilamino- vagy 3-(hidroxi-fenil)-etilamino-csoport. E vegyületek közül különösen előnyösek pl. az alábbiak:

N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-etilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-

-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-izopropilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;

N-(1-({1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramid.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^1$  jelentése metil-csoport,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése hidrogénatom és n értéke 2.

E vegyület-csoport előnyös képviselői pl. az alábbiak:

a) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;

b) N-[1-({4-[2-(1-benzolszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;

c) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;

d) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetilkarbamoil-1-(propán-2-szulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-metilamino-butiramid.

Az  $R^1$  helyén metil-csoportot és  $R^2$  és  $R^3$  helyén hidrogénatomot és  $n = 2$  értéknek megfelelő (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezi az  $R^4$  helyén metil-csoportot és  $R^5$  helyén fenetil-amino-csoportot tartalmazó származék. E vegyület képlete a következő:

N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^1$  és  $R^3$  jelentése metil-csoport,  $R^2$  jelentése hidrogénatom és n értéke 0. E vegyület-csoport előnyös képviselői pl. az alábbiak:

- a) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metánszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramid;
- b) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramid.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése metil-csoport és n értéke 0. E vegyület-csoport előnyös képviselői pl. az alábbiak:

- a) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- b) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- c) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- d) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-1-fenetilkarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- e) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- f) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-

- propil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- g) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-tercier-butylsulfanil-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- h) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-tercier-butylsulfanil-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- i) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-tercier-butylsulfanil-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- j) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- k) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- l) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- m) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-pentilsulfanil-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- n) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etil}-metil-karbamoil})-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- o) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-etilsulfanil-2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etil}-metil-karbamoil})-propil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- p) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

q) etil-karbaminsav-3-(2-{3-[1-(4-{2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-metil-3-metilszulfanil-propionilamino}-etil)-fenil-észter.

Az  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  helyén metil-csoportot és  $n = 0$  értéknek megfelelő (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok a származékok, amelyekben  $R^4$  jelentése metil- vagy etil-csoport és  $R^5$  jelentése fenetilamino-, 3-(hidroxifenil)-etilamino- vagy 3-(hidroxifenil)-etil-N-metilamino-csoport. E vegyületek az alábbiak:

N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-(1-({1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxifenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(2-{2-(3-hidroxifenil)-etil}-metil-karbamoil)-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-{2-(3-hidroxifenil)-etil}-metil-karbamoil)-propil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-(1-({1-szekunder-butil-4-(2-{1-etilszulfanil-2-[2-(3-hidroxifenil)-etilkarbamoil]-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid.

Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek valamennyi sztereoizomerjére kiterjed. Előnyösek az (I-1) általános képletű sztereo-szerkezetű formák (ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $n$  jelentése a fent megadott) és e vegyületek gyógyászatilag alkalmas sói, valamint előgyógyszerei (prodrug) és ezek sói.

Előnyös tumorellenes aktivitással rendelkeznek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben az  $R^4S(O)_n$  csoport R-konfigurációjú és az  $R^3$  csoport S-konfigurációjú.

A találmány szerinti vegyületek rosszindulatú előtti állapotban levő (prealignáns) és rosszindulatú tumorsejtek növekedését gátolják vagy megelőzik és ezért szolid tumorokat képező karcinómák (különösen colorektális rák, tüdőrák, emlőrák, gyomorrák, méhnyakrák és hólyagrák) kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek az ilyen tumorok kezelésére, kifejlődésének lassítására és a tumorszám növekedésének megakadályozására alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek tumorelles hatását számos standard in vitro teszt segítségével igazoljuk. A teszteket az alábbiakban és a példákban ismertetjük és ezek segítségével a tumorelles aktivitást és a rákellens gyógyszerként való alkalmasságot bizonyítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek tumorelles hatását standard tesztekkel - különösen az apoptozis teszttel - igazoljuk. A találmány szerinti vegyületek karcinóma sejtekben különösen hatékonyan idéznek elő apoptozist, ezáltal a sejt pusztulását okozva. A sejteket a kívánt hatással rendelkező teszt-vegyület hatásának kitéve a vegyület a karcinóma sejtek pusztulását idézi elő. A tesztekhez szükséges karcinóma sejtek (pl. emlő, tüdő, colorektális stb.) sejtgyűjteményekből [pl. American Type Culture Collection (ATCC)] beszerezhetők vagy rákos betegek szervezetéből szakképzett személyzet által izolálhatók. A teszt-vegyület által leghatékonyabban kezelhető rák-típust a tesztben felhasznált sejtípus határozza meg.

A táptalajban tenyésztett karcinóma sejtek az adott teszt-vegyülettel inkubálhatók és a sejt életképességében bekövetkezett változás pl. az elpusztult sejteket szelektíven megfestő színezékekkel vagy optikai sűrűség (O.D.) mérésével határozható meg. A teszt-vegyületet az apoptozis kiváltásában akkor tekintjük aktívnak, ha a sejtek több mint 10 %-a elpusztult. A vegyületek nem szükségszerűen közvetlenül pusztítják el a sejteket (celluláris toxicitás), hanem az apoptozist eredményező bizonyos intra- vagy extracelluláris eseményeket modulálhatnak. A találmány szerinti vegyületek rákellens aktivitását oly módon is meghatározhatjuk, hogy mérjük a teszt-vegyületeknek a sejtnövekedésre és differenciálódásra kifejtett hatását. A sejtnövekedés gátlását oly módon határozhatjuk meg, hogy a teszt-vegyületet valamely színezékekkel vagy radioaktív prekuzorral együtt a karcinóma

sejtekhez adjuk és az inkubációs időszakban bekövetkezett sejtszám növekedést mikroszkópos sejtszámlálással, szcintillációs számlálással vagy O.D. méréssel meghatározzuk. A vegyületet abban az esetben tekintjük gyógyászatilag aktívnak, ha a sejtszám nem növekedett, illetve a teszt-vegyület a növekedést gátolta. Hasonlóképpen a teszt-vegyület hozzáadása után differenciálódott sejtek arányát ismert módszerekkel határozhatjuk meg (azaz NBT segítségével mérjük a differenciálódás indikátoraként szolgáló oxidatív folyamatokat HL-60 sejtekben). A teszt-vegyületet akkor tekintjük gyógyászatilag aktívnak, ha a sejtek 10 %-a vagy ennél nagyobb aránya differenciálódott.

A rákellenes aktivitást *in vivo* tesztek segítségével is igazoljuk. A találmány szerinti vegyületek laboratóriumi állatokban (pl. egéren) az indukált tumorok nagyságát és/vagy számát csökkentik. A tumor típusa jelzi, hogy a primer aktivitás milyen rák-típus ellen várható. A specifikus tumorokat oly módon inkubáljuk, hogy a specifikus szöveteket karcinogén anyagokkal kezeljük, vagy specifikus karcinóma sejteket fecskendezünk be. A találmány szerinti vegyületek patkányon NMU által indukált emlőtumoron szignifikáns megelőző és gyógyászati aktivitást fejtenek ki. Meglepő módon a találmány szerinti vegyületek a hatékony dózisokban, illetve dózis-tartományokban szignifikáns toxicitástól mentesek. A találmány szerinti vegyületek továbbá a kísérlet alatt a tumorok számát hatékonyan csökkentik (kemoprevenció), és pedig toxicitást nem okozó dózisokban és dózis-tartományokban. A találmány szerinti vegyületek továbbá a már kifejlődött primer tumorok regresszióját idézik elő. A találmány szerinti vegyületek tehát megelőző (preventív) hatással is rendelkeznek, azaz az új tumorok kifejlődését szignifikáns mértékben megakadályozzák.

A burjánzás-ellenes aktivitás mérését az alábbi teszt segítségével végezzük el. A tumorsejtek egyetlen szuszpenziójával sorozatban hígított 96-mélyedékes mikroteszt-lemezt beoltunk. A teszt-lemezt ezután 5 % széndioxid-tartalmú térben 37 °C-on 4 napon át inkubáljuk (2-3 x 10<sup>3</sup> sejt/mélyedés). A sejtnövekedés mértékét a monorétegben WST-8 (Dojindo, Japán) felhasználásával mérjük. A tumorsejt elleni IC<sub>50</sub> értéknek a növekedés 50 %-os OD gátlását előidéző teszt-vegyület koncentrációt tekintjük. Az eredményeket az alábbi I. táblázatban foglaljuk össze.

## I. táblázat

Találmány szerinti kiválasztott vegyületek *in vitro* tumorelles aktivitása

Teszt-vegyület	HCT 116 IC <sub>50</sub> (nM)
N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,33
N-[1-({szekunder-butil-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,44
N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,6
N-{1-[(4-{2-[1-(4-acetilamino-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,98
N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid	0,5
N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid	0,87
N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-(R)-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,04
N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,78
N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-tercier-butil-szulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,17
N-[1-({4-[2-(1-benzilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,52
N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,3
N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid	0,12

Teszt-vegyület	HCT 116 IC <sub>50</sub> (nM)
N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil- -etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil- -propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid	0,77
N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-izopropilszulfanil-2-fenetilkarbamo- il-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-me- til-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid	0,65
N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilszulfanil)-2-fenetil- karbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamo- il]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,39
ecetsav-2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil- -butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]- -2-fenetilkarbamoil-etilszulfanil}-etil-észter	0,19
N-(1-{[1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]- -1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-kar- bamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,6
N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetilkarbamoil)- -1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2- -metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,87
N-(1-{[1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]- -1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil- -karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,64
N-(1-{[1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]- -1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil- -karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,26
N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetil- karbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2- -metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,04
N-[1-({4-[2-(1-allilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]- -1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil- -propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,55
N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-tiofen- -2-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamo- il]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,5
N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin- -3-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamo- il]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,91
N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin- -2-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamo- il]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,9

Teszt-vegyület	HCT 116 IC <sub>50</sub> (nM)
N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(1-pentilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,75
N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,91
N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramid	1,0
N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxi-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,19
N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etil}-metil-karbamoil}-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,66
N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etil}-metil-karbamoil}-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,11
N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{1-dimetilkarbamoilmetilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	1,8
N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{1-etilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid	0,84
etil-karbaminsav-2-{1-[1-(4-{{2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril}-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilkarbamoil-etilszulfanil}-etil-észter	0,97
etil-karbaminsav-3-(2-{3-[1-(4-{{2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril}-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-metil-3-metilszulfanil-propionilamino}-etil)-fenil-észter	0,57

Az alábbi vegyületek maximális tolerálható dózisékat (MTD) egéren i.v. adagolás mellett mérjük. Az alábbi vegyületek MTD értéke 14, 18 és 10, 8, 8, 2 és 2 mg/kg:

N-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-

-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-izopropilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etil}-metil-karbamoil}-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etil}-metil-karbamoil}-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{{1-etilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid.

A találmány szerinti vegyületek tehát gyógyászatilag hatékonyak, a szolid tumorok regresszióját vagy remisszióját idézik elő.

Az (I) általános képletű vegyületek sejtburjánzásos rendellenességek kezelésére felhasználható gyógyszerek, gyógyászati készítmények előállítására alkalmazhatók. A találmány szerinti gyógyszerek különösen rák, előnyösen colorektális rák, tüdőrák, emlőrák, gyomorrák, méhnyakrák és hólyagrák kezelésére alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás sejtburjánzásos rendellenességek kezelésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló betegnek valamely (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét adjuk be.

A találmányunk szerinti (I) általános képletű vegyületek rák kezelésére történő felhasználására során a találmány szerinti vegyületet gyógyászatiilag hatékony mennyiségben szisztémásan adjuk be a betegnek. A "rák (karcinóma) sejtek növekedésének gátlása" kifejezésen azt értjük, hogy a találmány szerinti vegyületek hatására a növekedés leáll, apoptózis vagy differenciálódás keletkezik, vagy a sejt természete olyan értelemben változik meg, hogy ártalmatlanná válik. A találmány szerinti vegyületeket megelőző céllal is adagolhatjuk, pl. a rák kockázatának kitett személyek vagy kisebb dózissal már hatékonyan kezelt személyek esetében. A teszt-vegyület felhasznált mennyisége a rák típusától, a tumorok nagyságától és számától, illetve a beteg követelményeitől megfelelően változik. A napi dózis általában kb. 0,1 mg/kg testtömeg és kb. 100 mg/kg testtömeg közötti érték, előnyösen kb. 20 mg/kg testtömeg és kb. 80 mg/kg testtömeg közötti érték. Az alkalmazandó dózist a szakember az adott eset körülményeitől, a beteg szükségleteitől és állapotától függően választja meg. A kezelést általában kb. 3 hónapon át folytatjuk, az időtartam azonban a beteg állapotától és a kezelő orvos megítélésétől függ. Megelőzés céljából történő adagolás esetén a kezelés időtartama szintén a beteg állapotától a kezelő orvos véleményétől függ, általában azonban 3 hónapnál hosszabb ideig tart. A fentemlített kezelések során a találmány szerinti vegyületet valamely találmány szerinti gyógyszer formájában szisztémásan adagoljuk. A találmány szerinti gyógyszerek valamely találmány szerinti vegyületet és kompatibilis gyógyászati hordozót tartalmaznak. A találmány szerinti gyógyszerek készítéséhez bármely szokásos gyógyászati hordozó felhasználható. A találmány szerinti gyógyszereket előnyösen tabletták vagy kapszulák formájában állítjuk elő, amelyek a beteg testtömegétől és a tumortól függően naponta egyszer vagy kétszer adagolandók. A találmány szerinti vegyületeket, illetve gyógyszereket önmagukban vagy más kémiai vagy biokémiai kezelésekkel vagy besugárzással vagy sebészeti beavatkozással kombinálva alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti gyógyszerek szokásos gyógyszerformákban állíthatók elő, amelyek az alábbiak lehetnek:

- a) orális vagy rektális adagolásra szolgáló szilárd gyógyszerformák, pl. tabletták, kapszulák, pilulák, porok, granulák, kúpok stb;
- b) intravénás vagy parenterális adagolásra szolgáló steril, általában vizes oldatok vagy szuszpenziók; és

c) helyi alkalmazásra szolgáló készítmények, pl. oldatok, szuszpenziók, kenőcsök, krémek, gélek, mikronizált porok, aeroszolok stb.

A gyógyászati készítmények sterilizálhatók és/vagy adjuvánsokat (pl. tartósító-, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeálószer, az ozmózisnyomás változására szolgáló sók és/vagy pufferek) tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati hatóanyagok különösen előnyösen orálisan adagolhatók. A találmány szerinti gyógyszerek egy vagy több találmány szerinti vegyületet vagy gyógyászati alkalmas sóját, illetve gyógyászati alkalmas hidrolizálható észterét és kompatibilis gyógyászati alkalmas hordozóanyagokat tartalmazhatnak. E célra bármely szokásos hordozó felhasználható. Szerves vagy szervetlen, orális adagolásra alkalmas hordozók használhatók fel. Hordozóként pl. víz, zselatin, gumiarábikum, laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, talkum, növényi olajok, polialkilén-glikolok, vazelin stb. alkalmazhatók. A találmány szerinti gyógyászati készítmények további gyógyászati hatóanyagokat tartalmazhatnak. A készítményekhez ezenkívül adalékanyagokat (pl. ízesítőanyagok, tartósító-, stabilizáló-, emulgeálószer, pufferek stb.) is adhatunk, a gyógyszergyártás szokásos gyakorlatának megfelelően.

A találmány szerinti gyógyszerek orális adagolásra alkalmas bármely szokásos formában előállíthatók (pl. tabletták, kapszulák, pilulák, porok, granulák stb.). A találmány szerinti gyógyszerek orális adagolási formái közül előnyösek a tabletták, kemény- vagy lágyzseltinkapszulák; ezek metil-cellulózt vagy az emésztőrendszerben könnyen kioldódó bármely megfelelő anyagot tartalmazhatnak.

Az orális készítmények dózisa a beteg szükségleteinek megfelelően változik és mindenkor a kezelő orvos állapítja meg.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű karbonsavat (ahol  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fent megadott) valamely (III) általános képletű vegyülettel kondenzálunk (ahol  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $n$  jelentése a fent megadott).

$R^1$  és  $R^2$  jelentése előnyösen egymástól függetlenül alkil-csoport, különösen előnyösen 1-6 szénatomos alkil-csoport, legelőnyösebben 1-4 szénatomos alkil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket tehát oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet kondenzálószer jelenlétében valamely (III) általános képletű vegyülettel kondenzálunk, majd szükség esetén a jelenlevő védőcsoportot vagy védőcsoportokat eltávolítjuk és/vagy szükség esetén sóképzést végzünk el.

Alternatív módon az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (IV) általános képletű karbonsavat [ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport, előnyösen 1-6 szénatomos alkil-csoport, legelőnyösebben 1-4 szénatomos alkil-csoport és  $R^6$  jelentése valamely védőcsoport, éspedig tercier-butoxikarbonil-, karbobenziloxi- vagy 9-fluorenil-metoxikarbonil-csoport (Fmoc)], valamely (III) általános képletű vegyülettel kondenzálunk (ahol  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $n$  jelentése a fent megadott) kondenzálószer jelenlétében, majd szükség esetén a jelenlevő védőcsoportot vagy védőcsoportokat eltávolítjuk és/vagy szükség esetén sóképzést hajtunk végre.

Kondenzálószerként pl. diciklohexilkarbodiimidet (DCC), difenil-foszforilazidot (DPPA), dietil-foszfocianidot (DEPC), benzotriazol-1-il-oxi-trisz-(dimetilamino)-foszfónium-hexafluorofoszfátot (BOP reagens) stb. alkalmazhatunk. A reakciót inert oldószerben végezhetjük el. Reakcióközegként pl. halogénezett alifás szénhidrogének (pl. kloroform vagy diklór-metán), etil-acetát, tetrahidrofurán (THF), dimetil-formamid (DMF) vagy acetonitril alkalmazható. A reakciót szükség esetén szerves bázis jelenlétében végezhetjük el. E célra pl. trietil-amint vagy diizopropil-etilamint (DIPEA) alkalmazhatunk.

Az  $R^1$  vagy  $R^2$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, vagy valamely (IV) általános képletű tripeptid fragmenst [ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport, előnyösen 1-6 szénatomos alkil-csoport, leg-

előnyösebben 1-4 szénatomos alkil-csoport és  $R^6$  jelentése valamely védőcsoport, pl. tercier-butoxikarbonil-csoport (Boc), karbobenziloxi-csoport (Z) vagy 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport (Fmoc)] kondenzálószer jelenlétében valamely (III) általános képletű fragmenssel kondenzálunk (ahol  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és n jelentése a fent megadott).

Kondenzálószerként pl. diciklohexilkarbodiimidet (DCC), difenil-foszforilazidot (DPPA), dietil-foszforocianidot (DEPC), BOP reagenst stb. alkalmazhatunk. A reakciót inert oldószerben végezhetjük el. Reakcióközegként pl. halogénezett alifás szénhidrogének (pl. kloroform vagy diklór-metán), etil-acetát, tetrahidrofurán (THF), dimetil-formamid (DMF) vagy acetonitril alkalmazható. A reakciót szükség esetén szerves bázis jelenlétében végezhetjük el. E célra pl. trietil-amint vagy diizopropil-etil-amint (DIPEA) alkalmazhatunk. A reakciót 10-50 °C-on, előnyösen 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon végezhetjük el. A reakció lejátszódása után a kapcsolt termékből a védőcsoportot az irodalomból ismert módszerekkel eltávolítjuk, pl. bázikus vagy savas hidrolízissel, hidrogenolízissel vagy fluorid-anionnal történő kezeléssel.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás (III) általános képletű vegyületek előállítására.

A (III) általános képletű vegyületek előállítását az 1. reakciósémán tüntetjük fel.

Az 1. reakcióséma szerint a (III) általános képletű vegyületeket (V) általános képletű vegyületekből állítjuk elő (ahol  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport, előnyösen 1-6 szénatomos alkil-csoport, legelőnyösebben 1-4 szénatomos alkil-csoport és  $R^7$  jelentése valamely védőcsoport, éspedig tercier-butoxikarbonil-, karbobenziloxi- vagy Fmoc-csoport). Az (V) általános képletű vegyületeket N-Boc-prolinalból ismert módszerekkel állítjuk elő [*Heterocycles*, **36** (9), 2073-2080 (1993)]. Az eljárás során az (V) általános képletű vegyületet valamely (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A (VI) általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők. A (VI) általános képletű vegyületet valamely sója formájában is alkalmazhatjuk, amelyet a megfelelő merkaptánból valamely bázissal (pl. nátrium-hidroxid, nátrium-hidrid, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-hidroxid, kálium-hidrid vagy kálium-tercier-butoxid, lítium-

-hidroxid, lítium-hidrid, metil-lítium vagy n-butil-lítium) szokásos módon végrehajtott reakcióval állítunk elő. A reakciót előnyösen inert szerves oldószerben (pl. tetrahydrofuran, acetonitril, metanol, etanol vagy dimetil-formamid), kb.  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  és az oldószer visszafolytatási hőmérséklete közötti hőfokon végezhetjük el. A reakcióban a megfelelő (VII) általános képletű közbenső terméket kapjuk (ahol  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fent megadott és  $R^7$  jelentése valamely védőcsoport, éspedig tercier-butoxikarbonil-, karbobenziloxi- vagy Fmoc-csoport). Alternatív módon a kálium-tiometoxidot metil-tioacetát és kálium-etoxid reakciójával is előállíthatjuk, a metil-merkaptán gáz felhasználása helyett.

A kálium-tioalkoxid addíciója valamely proton forrás (pl. alkohol vagy fenol, előnyösen fenol) jelenlétében szobahőmérsékleten simán lejátsszódik és a reakció során a kén-csoport és  $R^3$  tekintetében a kívánt sztereoizomert jó kitermeléssel és sztereoselektivitással kapjuk. Így pl.  $R^3$  helyén metil-csoportot,  $R^7$  helyén tercier-butoxikarbonil-csoportot és a prolin-2-helyzetében S-konfigurációjú (V) általános képletű vegyület és kálium-tiometoxid vagy -tioetoxid fenol jelenlétében végzett reakció esetén túlnyomórészt a (2S)-2-[(1R,2S)-2-etoxikarbonil-1-metil- vagy -etil-szulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapjuk.

A (VII) általános képletű közbenső terméket (ahol  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^7$  jelentése a fent megadott) szükség esetén szokásos módszerekkel hidrolizáljuk, majd valamely alkohollal vagy aminnal reagáltatjuk, előnyösen valamely fentemlített kondenzálószer jelenlétében, inert szerves oldószerben (pl. halogénezett alifás szénhidrogének, tetrahydrofuran, acetonitril vagy dimetil-formamid) kb.  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  és az oldószer visszafolytatási hőmérséklete közötti hőfokon, előnyösen  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. A reakció során a megfelelő (IX) általános képletű vegyületet kapjuk (ahol  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a fent megadott;  $R^7$  jelentése valamely védőcsoport, éspedig tercier-butoxikarbonil-, karbobenziloxi- vagy Fmoc-csoport és n értéke 0).

Az  $n = 0$  jelentésnek megfelelő (IX) általános képletű vegyületet (ahol  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a fent megadott és  $R^7$  jelentése valamely védőcsoport, éspedig tercier-butoxikarbonil-, karbobenziloxi- vagy Fmoc-csoport) adott esetben m-klór-perbenzoesavval (mCPBA) oxidálhatjuk. Az oxidációt szokásos módon végezhetjük el, előnyösen inert szerves oldó-

szerben (pl. halogénezett alifás szénhidrogének), kb.  $-40^{\circ}\text{C}$  és az oldószer visszafolyatási hő-mérsékleten közötti hőfokon. Ekkor a megfelelő,  $n = 1$  vagy  $2$  jelentésnek megfelelő (IX) általános képletű szulfoxidot vagy szulfont kapjuk (ahol  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a fent megadott; és  $R^7$  jelentése valamely védőcsoport, éspedig tercier-butoxikarbonil-, karbo-benziloxi- vagy Fmoc-csoport).

Az  $n = 0$  jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületet (ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a fent megadott) m-klór-perbenzoesavval szintén oxidálhatjuk adott esetben. Az oxidációt szokásos módszerekkel végezhetjük el, inert szerves oldószerben (pl. halogénezett alifás szénhidrogének), kb.  $-40^{\circ}\text{C}$  és az oldószer visszafolyatási hőmérséklete közötti hőfokon. Ekkor az  $n = 1$  vagy  $2$  jelentésnek megfelelő (I) általános képletű szulfoxidot vagy szulfont kapjuk (ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a fent megadott).

Alternatív módon az  $n = 1$  vagy  $2$  jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületeket (ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a fent megadott, azzal a feltétellel, hogy  $R^1$  vagy  $R^2$  hidrogénatomot képvisel) oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (IV) általános képletű vegyület (ahol  $R^1$  jelentése alkil-csoport és  $R^6$  jelentése valamely védőcsoport, éspedig tercier-butoxikarbonil-, karbobenziloxi- vagy Fmoc-csoport) és valamely (III) általános képletű vegyület (ahol  $R^3$ ,  $R^4$  és  $R^5$  jelentése a fent megadott és  $n$  értéke  $0$ ) kapcsolásakor kapott terméket m-klór-perbenzoesavval oxidálunk, majd a védőcsoportot szokásos módon lehasítjuk, pl. bázikus vagy savas hidrolízissel, hidrogenolízissel vagy fluoridos kezeléssel.

A (IX) általános képletű vegyületből (ahol  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $n$  jelentése a fent megadott és  $R^7$  jelentése valamely védőcsoport, éspedig tercier-butoxikarbonil-, karbobenziloxi- vagy Fmoc-csoport) a védőcsoportot trifluor-ecetsavval szerves oldószerben (pl. halogénezett alifás szénhidrogének) vagy oldószer nélkül, kb.  $-20^{\circ}\text{C}$  és az oldószer visszafolyatási hőmérséklete közötti hőfokon, előnyösen  $0^{\circ}\text{C}$  és szobahőmérséklet közötti hőfokon történő kezeléssel hasíthatjuk le. A reakció során a (III) általános képletű vegyületet trifluor-ecet-savas sója alakjában kapjuk.

Találmányunk további részleteit az alábbi részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

### Példák

A vegyületek adatait a kénatomot tartalmazó szénatom kiralitása szerint képezett diasztereomer-keverékek (R:S = 4:1 - 10:1) trifluor-ecetsavas sóiként ismertetjük, feltéve, hogy mást nem közlünk. A termékek sztereokémiáját a Boc-csoport eltávolítása után képezett biciklikus laktám NMR-analízise segítségével határozzuk meg.

A HPLC során minden vegyület retenciós idejét az alábbi módszerrel határozzuk meg, feltéve, hogy mást nem közlünk:

oszlop: Inertsil ODS-3/ 4.0x33 mm (GL Science Inc.)

mobil fázis: 0,05 % TFA-víz : 0,05 % TFA-acetonitril

átfolyási sebesség: 1,0 ml/perc

gradiens: 10 % MeCN 0 percnél → 95 % MeCN 4 percnél → 95 % MeCN 5,5 percnél → 10 % MeCN 6 percnél

#### 1. referencia példa

##### 3-(N-tercier-Butoxikarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilszulfanil-propionsav előállítása

1 g (3,71 millimól) (S)-2-(2-etoxikarbonil-vinil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter [előállítását lásd: *Heterocycles*, **36**(9), 2073-2080 (1993)] 10 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához keverés közben 0 °C-on 781 mg (11,1 millimól) 95 %-os NaSMe-t adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és 16 órán át keverjük, majd a reakciót 1 n sósav hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 1,13 g nyers 3-(N-tercier-butoxikarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilszulfanil-propionsavat kapunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül használunk fel.

#### 2. referencia példa

##### 3-(N-tercier-Butoxikarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilszulfanil-N-fenetil-propánamid előállítása

1,13 g nyers 3-(N-tercier-butoxikarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilszulfanil-propionsav és 0,61 ml (4,83 millimól) fenetil-amin 10 ml diklór-metánnal képezett oldatához 682 mg (4,46 millimól) WSCI-monohidrokloridot, 682 mg (4,46 millimól) HOBt-monohidrártot és 1,94 ml (11,1 millimól) diizopropil-etil-amint adunk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 14 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavval és vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot (kb. 2,0 g) flash-oszlopkromatografálással tisztítjuk (hexán:etil-acetát = 2:1). Olaj alakjában 1,15 g 3-(N-tercier-butoxikarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilszulfanil-N-fenetil-propánamidot kapunk. Kitermelés 79 %. A termék a két diasztereomer R:S = 5:1 arányú keveréke, az újonnan kialakított királis centrum körül. A diasztereomer arányt  $^1\text{H-NMR}$  segítségével határozzuk meg.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,45 (9H, s), 1,58-2,02 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,23-2,56 (2H, m), 2,84 (2H, t,  $J=6,9$  Hz), 3,19-3,30 (1H, m), 3,30-3,69 (4H, m), 3,82-4,00 (4/5H, m), 4,03-4,14 (1/4H, m), 6,32 (1H, széles s), 7,08-7,38 (5H, m).  
LC-MS: 393 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,90 perc.

### 3. referencia példa

#### 3-(N-tercier-Butoxikarbonil-2'-pirrolidinil)-3-etilszulfanil-N-fenetil-propánamid előállítás

103 mg (0,382 millimól) (S)-2-(2-etoxikarbonil-vinil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 2 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatához  $0^\circ\text{C}$ -on 85  $\mu\text{l}$  (1,15 millimól) EtSH-t és 46 mg (1,15 millimól) nátrium-hidridet (60 %-os folyékony paraffinban) adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 7 órán át keverjük, majd a reakciót 1 n sósav hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Nyers olaj alakjában 130 mg 2-(2-etoxikarbonil-vinil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk, amelyet a következő lépésnél további tisztítás nélkül használunk fel.

136 mg nyers 2-(2-etoxikarbonil-vinil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 1 ml tetrahydrofuránnal és 1 ml vízzel képezett szuszpenziójához keverés közben szobahőmér-

sékleten 48 mg (1,14 millimól) lítium-hidroxid-hidrátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd 1 n nátrium-hidroxiddal és etil-acetáttal extraháljuk. A vizes réteget 1 n sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Nyers olaj alakjában 109 mg 2-(2-karboxi-vinil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. A nyers olaj (105 mg) 2 ml acetonitrillel képezett oldatához keverés közben 306 mg (0,692 millimól) BOP-reagenst, 87  $\mu$ l (0,693 millimól) fenetilamint és 121  $\mu$ l (0,695 millimól) diizopropil-etilamint adunk 0 °C-on. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 12 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánban oldjuk, az oldatot 10 %-os vizes citromsav-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat preparatív vékonyrétegekromatográfálással tisztítjuk (hexán:etil-acetát = 1:1). Olaj alakjában 104 mg 3-(N-tercier-butoxikarbonil-2'-pirrolidinil)-3-etilszulfanil-N-fenetil-propánamidot kapunk. Kitermelés 67 %. Az olajos termék  $^1\text{H-NMR}$  meghatározás szerint az újonnan kialakított királis centrumon képezett két diasztereomer 5:1 arányú R:S keveréke.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,19 (3H, t,  $J=7,6$  Hz), 1,45 (9H, s), 1,61-2,04 (4H, m), 2,07-2,43 (2H, m), 2,53 (2H, q,  $J=7,6$  Hz), 2,84 (2H, t,  $J=6,9$  Hz), 3,20-3,35 (1H, m), 3,36-3,79 (4H, m), 3,80-3,98 (5/6H, m), 3,98-4,10 (1/6H, m), 6,46 (1H, széles s), 7,15-7,38 (5H, m). LC-MS: 407 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,90 perc.

### 1. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

30,3 mg (0,0772 millimól) 3-(N-tercier-butoxikarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilszulfanil-N-fenetil-propánamid 0,5 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0 °C-on keverés közben 0,5 ml trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, 4 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. Nyers olaj formájában 3-metilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid-trifluor-ecetsavas-sót kapunk.

A kapott nyers 3-metilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid-trifluor-ecetsavas-sót 2 ml dimetil-formamidban oldjuk és az oldatot 0 °C-on (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsavhoz adjuk. Ezt a vegyületet (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav-tercier-butyl-észterből (34 mg, 0,0700 millimól) diklór-metánban trifluor-ecetsavval végzett kezeléssel az alábbi irodalmi helyen leírt módon állítjuk elő: *Chem. Pharm. Bull.*, **43**(10, 1706-1718 (1995)). A kapott oldathoz 12 µl (0,0751 millimól) 95 %-os dietil-foszforocianidátot és 49 µl (0,352 millimól) trietil-amint adunk 0 °C-on. A reakcióelegyet 0 °C-on 1 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és 20 percen át keverjük. A reakciót telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat hozzáadásával leállítjuk, az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers olajat (90 mg) preparatív HPLC kromatográfiával tisztítjuk (oszlop: ODS-80Ts, eluálószer: 39/31 H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>CN / 0,05 % TFA). A megfelelő frakciók liofilizálása után fehér amorf por alakjában 30 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 47 %.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,65-1,09 (15H, m), 1,12 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,30-2,65 (15H, m), 2,06 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,95 (6H, s), 3,00 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,35-3,90 (4H, m), 3,95-4,12 (1H, m), 4,14-4,40 (1H, m), 4,60-4,85 (2H, m), 7,05-7,38 (5H, m). LC-MS: 704 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,88 perc.

A 2-45. példa szerinti vegyületeket az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

## 2. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(1-(S)-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-tercier-butilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,68-1,00$  (15H, m), 1,07 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,27 (9H, s), 1,45-2,45 (15H, m), 2,75 (2H, t,  $J=6,9$  Hz), 2,88 (6H, s), 2,94 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,32-3,90 (4H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 4,22-4,32 (1H, m), 4,50-4,79 (2H, m), 7,05-7,32 (5H, m). LC-MS: 746 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,20 perc (S-izomer).

### 3. példa

**N-{1-[[1-szekunder-Butil-4-{2-[1-(4-tercier-butil-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(4-tercier-butil-fenilszulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,70-1,08$  (15H, m), 1,13 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,28 (9H, s), 1,20-2,55 (15H, m), 2,79 (2H, t,  $J=7,3$  Hz), 2,95 (6H, s), 2,99 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,30-3,82 (4H, m), 3,92-4,10 (1H, m), 4,25-4,38 (1H, m), 4,61-4,82 (2H, m), 7,08-7,33 (5H, m). LC-MS: 822 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,64 perc (R-izomer).

### 4. példa

**N-{1-[[1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metoxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(4-metoxi-fenilszulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,70-1,08$  (15H, m), 1,13 (3H, d,  $J=6,6$  Hz), 1,20-2,55 (15H, m), 2,79 (2H, t,  $J=7,3$  Hz), 2,95 (6H, s), 2,99 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,30-3,90 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,90-4,18 (1H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,60-4,85 (2H, m), 6,79 (2H, d,  $J=8,9$  Hz), 7,32 (2H, d,  $J=8,5$  Hz), 7,10-7,40 (5H, m). LC-MS: 796 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,14 perc (R-izomer).

**5. példa**

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-4-{2-[1-(S)-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-  
-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dime-  
tilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,65-1,18 (18H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,50-2,90 (15H, m), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,25 (1H, s), 3,32 (2H, s), 3,35-4,10 (5H, m), 4,12-4,30 (1H, m), 4,50-4,78 (2H, m), 6,75 (2/3H, d, J=8,6 Hz), 6,82 (4/3H, d, J=8,6 Hz), 7,08-7,35 (7H, m). LC-MS: 782 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,87 perc (S-izomer).

**6. példa**

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-4-{2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-  
-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dime-  
tilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,68-1,20 (18H, m), 1,21-1,40 (2H, m), 1,50-2,90 (15H, m), 2,96 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,32-3,70 (4H, m), 3,72-4,00 (1H, m), 4,15-4,35 (1H, m), 4,68-4,78 (2H, m), 6,75 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,08-7,35 (7H, m). LC-MS: 782 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,88 perc (R-izomer).

**7. példa**

**N-{1-[(4-{2-[1-(4-Acetilamino-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-  
-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dime-  
tilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-

-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(4-acetilamino-fenilszulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,70-1,20 (18H, m), 1,21-2,95 (15H, m), 2,16 (3H, s), 2,79 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,96 (6H, s), 3,00 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,30-4,08 (5H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,50-4,80 (2H, m), 7,08-7,40 (7H, m), 7,43 (2H, d, J=8,2 Hz).

LC-MS: 823 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,82 perc (R-izomer).

### 8. példa

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-4-{2-[1-(4-fluor-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(4-fluor-fenilszulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,67-1,09 (15H, m), 1,13 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,20-1,40 (2H, m), 1,42-2,62 (13H, m), 2,80 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,96 (6H, s), 2,98 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,27-4,08 (5H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,60-4,80 (2H, m), 6,95 (2H, t, J=8,6 Hz), 7,08-7,30 (5H, m), 7,36 (2H, dd, J=5,3, 8,9 Hz). LC-MS: 784 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,17 perc (R-izomer).

### 9. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(1-(R)-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-tercier-butilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,65-1,00 (15H, m), 1,06 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,17 (9H, s), 1,35-2,55 (15H, m), 2,79 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,88 (6H, s), 2,94 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,22-3,82 (4H, m), 3,92-4,05 (2H, m), 4,55-4,80 (2H, m), 6,95-7,30 (5H, m).  
LC-MS: 746 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,16 perc (R-izomer).

### 10. példa

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(2-hidroxi-etilszulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,57-1,21 (18H, m), 1,20-1,55 (2H, m), 1,55-2,30 (10H, m), 2,30-2,77 (5H, m), 2,73 (2H, t, J=6,59 Hz), 2,96 (6H, s), 3,05 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,40-3,92 (6H, m), 3,95-4,46 (2H, m), 4,56-4,90 (2H, m), 6,55 (1H, széles s), 7,08-7,39 (5H, m), 7,92 (1H, széles s). LC-MS: 734 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,70 perc.

### 11. példa

**Ecetsav-2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilkarbamoil-etilszulfanil}-etil-észter**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és ecetsav-2-(2-fenetilkarbamoil-1-pirrolidin-2-il-etilszulfanil)-etil-észter kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,57-1,20 (18H, m), 1,20-1,45 (2H, m), 1,55-2,31 (10H, m), 2,02 (3H, s), 2,30-2,67 (3H, m), 2,73 (2H, t, J=6,11 Hz), 2,83 (2H, t, J=6,93 Hz), 2,96 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,40-3,95 (4H, m), 3,95-4,40 (4H, m), 4,52-4,88 (2H, m), 6,45 (1H, széles s), 7,08-7,39 (5H, m), 7,79 (1H, széles s).  
LC-MS: 776 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,86 perc.

### 12. példa

**3-[1-(4-{2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril}-metil-amino)-3-metoxi-5-metil-heptanoil]-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav-tercier-butil-észter**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionsav-tercier-butil-észter kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,68-1,20 (18H, m), 1,20-1,42 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,55-2,29 (10H, m), 2,10 (3H, s), 2,30-2,58 (3H, m), 2,96 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,40-3,90 (2H, m), 4,01-4,39 (2H, m), 4,59-4,89 (2H, m), 7,50 (1H, széles s).

LC-MS: 657 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,10 perc.

### 13. példa

**3-[1-(4-{2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril}-metil-amino)-3-metoxi-5-metil-heptanoil]-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionsav kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,76 (3H, m), 0,81-1,07 (15H, m), 1,12-1,40 (2H, m), 1,55-2,18 (10H, m), 2,01 (3H, s), 2,20-2,66 (3H, m), 2,67-2,84 (6H, m), 3,01 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,24-3,80 (2H, m), 3,80-4,37 (2H, m), 4,49-4,79 (2H, m), 8,93 (1H, d, J=7,92 Hz), 9,50 (1H, széles s). LC-MS: 601 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,51 perc.

### 14. példa

**N-(1-{[1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilszulfanil-2-[2-(4-szulfamoil-fenil)-etilkarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-

-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-N-[2-(4-szulfamoil-fenil)-etil]-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81 (3H, t, J=6,59 Hz), 0,85-1,19 (15H, m), 1,20-1,42 (2H, m), 1,62-2,30 (10H, m), 2,04 (3H, s), 2,30-2,63 (3H, m), 2,78-2,99 (2H, m), 2,99 (6H, s), 3,06 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,23-3,79 (4H, m), 3,80-4,25 (4H, m), 4,53-4,81 (2H, m), 7,12 (1H, széles s), 7,32 (2H, d, J=7,92 Hz), 7,79 (2H, d, J=7,92 Hz), 7,65-7,82 (3H, m). LC-MS: 783 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,42 perc.

### 15. példa

**N-(1-{{1-szekunder-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81 (3H, t, J=6,92 Hz), 0,89-1,19 (15H, m), 1,20-1,42 (2H, m), 1,59-2,33 (10H, m), 2,03 (3H, s), 2,30-2,60 (3H, m), 2,60-2,82 (2H, m), 2,98 (6H, s), 3,07 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,30-3,70 (4H, m), 3,70-4,32 (4H, m), 4,57-4,81 (2H, m), 6,75 (2H, d, J=8,57 Hz), 7,00 (1H, széles s), 7,01 (2H, d, J=8,57 Hz), 7,30-8,60 (2H, m). LC-MS: 720 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,50 perc.

### 16. példa

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetil-karbamoil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-metil-3-metilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,51-1,19$  (18H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,55-2,30 (10H, m), 2,01 (3H, s), 2,30-2,71 (3H, m), 2,71-3,10 (14H, m), 3,10-3,88 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,95-4,40 (2H, m), 4,47-4,91 (2H, m), 6,99-7,38 (5H, m), 7,56 (1H, széles s).  
LC-MS: 718 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,92 perc.

### 17. példa

**N-{1-[(4-{2-[3-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-1-metilszulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 1-(4-benzhidril-piperazin-1-il)-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propan-1-on kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,51-1,19$  (18H, m), 1,20-1,41 (2H, m), 1,55-2,20 (10H, m), 1,99 (3H, s), 2,20-2,75 (3H, m), 2,75-4,55 (12H, m), 3,02 (6H, s), 3,16 (3H, s), 3,34 (3H, s), 4,55-5,02 (2H, m), 5,09-5,26 (1H, m), 7,30-7,48 (6H, m), 7,50-7,77 (4H, m).  
LC-MS: 835 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,57 perc.

### 18. példa

**N-(1-{[1-szekunder-Butyl-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-[2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,82$  (3H, t,  $J=6,59$  Hz), 0,87-1,20 (15H, m), 1,20-1,42 (2H, m), 1,59-2,34 (10H, m), 2,00 (3H, s), 2,34-2,65 (3H, m), 2,65 (2H, t,  $J=6,60$  Hz), 2,97 (6H, s), 3,07 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,37-3,91 (4H, m), 3,91-4,35 (2H, m), 4,57-4,88 (2H, m), 6,10-8,15 (3H, m), 6,55-7,17 (4H, m). LC-MS: 720 ( $\text{MH}^+$ ), LPLC-RT: 2,67 perc.

**19. példa**

**N-(1-{{1-szekunder-Butil-4-(2-{{2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil}}-1-metilszulfanil-etil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81 (3H, t, J=6,59 Hz), 0,87-1,20 (15H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,65-2,31 (10H, m), 2,04 (3H, s), 2,31-2,68 (3H, m), 2,78 (2H, t, J=6,60 Hz), 2,96 (6H, s), 3,09 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,41-3,79 (4H, m), 3,79-4,28 (2H, m), 4,35-4,88 (2H, m), 6,50-7,71 (4H, m), 7,78 (1H, széles s). LC-MS: 720 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,58 perc.

**20. példa**

**N-{1-[(4-{{2-{{2-(Benzil-fenetil-karbamoil}}-1-metilszulfanil-etil}}-pirrolidin-1-il)}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-benzil-3-metilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81 (3H, t, J=6,93 Hz), 0,87-1,17 (15H, m), 1,17-1,40 (2H, m), 1,50-2,31 (10H, m), 2,08 (3H, s), 2,31-2,76 (3H, m), 2,75-2,89 (2H, m), 2,98 (6H, s), 3,06 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,38-4,09 (5H, m), 4,13-4,56 (3H, m), 4,56-4,82 (2H, m), 6,85-7,41 (4H, m), 7,81 (1H, széles s). LC-MS: 794 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,43 perc.

**21. példa**

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{{2-{{1-metilszulfanil-2-(2-fenil-ciklopropilkarbamoil)-etil}}-pirrolidin-1-il}}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-

-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-N-(2-fenil-ciklopropil)-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,50-1,18$  (18H, m), 1,18-1,45 (2H, m), 1,55-2,31 (10H, m), 2,11 (3H, s), 2,31-2,72 (3H, m), 2,72-2,95 (1H, m), 2,97 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,35-4,09 (4H, m), 4,10-4,43 (1H, m), 4,50-4,83 (2H, m), 6,88-7,40 (4H, m), 7,68 (1H, széles s). LC-MS: 716 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,90 perc.

## 22. példa

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-4-{2-[2-(4-tercier-butil-benzilkarbamoi)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoi]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-(4-tercier-butil-benzil)-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,50-1,20$  (18H, m), 1,20-2,24 (12H, m), 1,30 (9H, s), 2,09 (3H, s), 2,25-2,71 (3H, m), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,33-4,18 (3H, m), 4,19-4,60 (3H, m), 4,64-4,83 (2H, m), 6,63 (1H, széles s), 7,23 (2H, d,  $J=8,25$  Hz), 7,34 (2H, d,  $J=8,25$  Hz), 7,56 (1H, széles s). LC-MS: 746 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,41 perc.

## 23. példa

**N-[1-({4-[2-(2-Benzilkarbamoi)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoi)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-benzil-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,50-1,20$  (18H, m), 1,20-1,39 (2H, m), 1,45-2,31 (10H, m), 2,08 (3H, s), 2,31-2,68 (3H, m), 2,96 (6H, s), 3,02 (3H, s), 3,30 (3H, s),

3,33-4,12 (3H, m), 4,18-4,62 (3H, m), 4,62-4,83 (2H, m), 6,79 (1H, széles s), 7,02-7,39 (5H, m), 7,52 (1H, széles s). LC-MS: 690 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,76 perc.

#### 24. példa

**N-{1-[(4-{2-[2-(N'-Benzil-hidrazinokarbonil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionsav-N'-benzil-hidrazid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0,76 (3H, t, J=7,02 Hz), 0,82-1,10 (15H, m), 1,15-1,42 (2H, m), 1,55-2,18 (10H, m), 1,98 (3H, s), 2,18-2,59 (3H, m), 2,80 (6H, s), 3,05 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,34-3,73 (3H, m), 3,80-4,38 (2H, m), 4,51-4,78 (2H, m), 7,25-7,47 (5H, m). LC-ms: 705 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,52 perc.

#### 25. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butyl-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenetilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-fetil-3-fenetilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,80-1,10 (18H, m), 1,19-1,35 (2H, m), 1,79-2,50 (14H, m), 2,72-2,82 (4H, m), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,26-3,63 (4H, m), 3,70-3,82 (1H, m), 4,03 (1H, széles s), 4,20 (1H, széles s), 4,73 (2H, széles s), 6,41 (1H, széles s), 7,14-7,30 (10H, m), 7,66 (1H, széles s). LC-MS: 794 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,25 perc.

### 26. példa

**N-[1-({4-[2-(1-Allilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-allil-szulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,79-1,15 (18H, m), 1,22-1,34 (2H, m), 1,66-2,53 (14H, m), 2,83 (2H, t, J=7,9 Hz), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,35-3,82 (5H, m), 4,06-4,20 (2H, m), 4,73 (2H, t, J=7,4 Hz), 5,03 (1H, d, J=9,6 Hz), 5,10 (1H, d, J=16,8 Hz), 5,62-5,80 (1H, m), 6,58 (1H, széles s), 7,19-7,31 (5H, m), 7,60 (1H, széles s).  
LC-MS: 730 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,96 perc.

### 27. példa

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-4-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-N-(2-piridin-4-il-etil)-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,82-1,10 (18H, m), 1,23-1,48 (2H, m), 1,86-2,25 (5H, m), 2,05 (3H, s), 2,91-3,0 (2H, m), 2,97 (6H, s), 3,06 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,10-4,07 (7H, m), 4,73 (2H, széles s), 7,79 (2H, széles s), 8,75 (2H, széles s). LC-MS: 705 (MH<sup>+</sup>),  
HPLC-RT: 2,01 perc.

### 28. példa

**N-(1-{{4-(2-{2-[(Benzotiazol-2-il-metil)-karbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-

-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-benzotiazol-2-il-metil-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,74-1,14 (18H, m), 1,20-1,38 (2H, m), 1,80-2,20 (7H, m), 2,13 (3H, s), 2,32-2,75 (5H, m), 2,94 (6H, széles s), 3,33 (3H, s), 3,22-3,58 (2H, m), 3,65-6,79 (1H, m), 3,90-4,11 (1H, m), 4,36 (1H, széles s), 4,78-4,92 (4H, m), 7,34-7,51 (2H, m), 7,82-8,00 (2H, m). LC-MS: 747 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,73 perc.

### 29. példa

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-tiofen-2-il-etilkarbamoi)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoi]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-N-(2-tiofen-2-il-etil)-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,79-1,13 (18H, m), 1,20-1,33 (2H, m), 1,85-2,58 (14H, m), 2,07 (3H, s), 2,97 (6H, széles s), 3,03 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,36-3,69 (4H, m), 4,18-4,32 (1H, m), 4,66-4,80 (2H, m), 6,68 (1H, széles s), 6,83-6,88 (1H, m), 6,91-6,94 (1H, m), 7,13-7,15 (1H, m), 7,56 (1H, széles s). LC-MS: 710 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,74 perc.

### 30. példa

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-3-il-etilkarbamoi)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoi]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-N-(2-piridin-3-il-etil)-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,82-1,11 (18H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,85-2,56 (12H, m), 2,04 (3H, s), 2,98 (6H, s), 2,89-3,02 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,40-3,55 (4H, m), 3,80-4,50 (3H, m), 4,66-4,80 (2H, m), 7,67-7,88 (2H, széles s), 8,26-8,38 (1H, m), 8,67 (1H, széles s). LC-MS: 705 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 1,99 perc.

### 31. példa

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-2-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-N-(2-piridin-2-il-etil)-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81-1,09 (18H, m), 1,20-1,50 (2H, m), 1,70-2,70 (12H, m), 1,97 (3H, s), 2,85-3,12 (2H, m), 3,00 (6H, s), 3,07 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,36-3,86 (6H, m), 4,21 (1H, széles s), 4,71 (2H, széles s), 7,76 (1H, széles s), 7,89 (1H, széles s), 8,03 (1H, széles s), 8,34 (1H, széles s), 8,68 (1H, széles s). LC-MS: 705 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,00 perc.

### 32. példa

**N-(1-{1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilszulfanil-2-[(piridin-4-il-metil)-karbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-N-piridin-4-il-metil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,82-1,40 (20H, m), 1,73-2,27 (7H, m), 2,12 (3H, s), 2,35-2,70 (5H, m), 2,96 (6H, széles s), 3,08 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,42-4,06 (6H, m), 4,30 (1H, széles s), 4,42-4,57 (1H, m), 4,62-4,88 (3H, m), 7,88 (2H, széles s), 8,80 (2H, széles s). LC-MS: 691 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,00 perc.

**33. példa**

**N-(1-{{1-szekunder-Butil-4-(2-{2-[2-(3H-imidazol-4-il)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0,74-1,01 (18H, m), 1,25-1,28 (2H, m), 1,63-1,88 (7H, m), 1,95 (3H, s), 1,95-2,33 (7H, m), 2,77 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,23-4,12 (7H, m), 4,50-4,71 (2H, m), 7,42 (1H, széles s), 8,06 (1H, széles s), 8,92-8,99 (1H, m), 9,70 (1H, széles s), 14,36 (1H, széles s). LC-MS: 694 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,06 perc.

**34. példa**

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(tiazol-2-il-karbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-N-tiazol-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,79-1,12 (18H, m), 1,20-1,50 (2H, m), 1,60-2,50 (12H, m), 2,14 (3H, s), 2,97 (6H, széles s), 3,11 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,40-3,80 (3H, m), 4,01 (1H, széles s), 4,38 (1H, széles s), 4,67-4,78 (2H, m), 7,07 (1H, széles s), 7,48 (1H, széles s), 7,65 (1H, széles s), 8,62 (1H, széles s). LC-MS: 683 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,67 perc.

**35. példa**

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(naftalin-2-il-karbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-N-naftalin-2-il-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,52-1,50 (20H, m), 1,95-2,43 (12H, m), 2,17 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,45-4,08 (4H, m), 4,42 (1H, széles s), 4,72 (2H, széles s), 7,41-7,75 (7H, m), 8,33 (1H, széles s), 8,93 (1H, széles s). LC-MS: 726 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,13 perc.

### 36. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(2-ciklohexilkarbamoil-1-metilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-ciklohexil-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,82-1,33 (20H, m), 1,60-2,00 (15H, m), 2,10 (3H, s), 2,40-2,60 (5H, m), 2,99 (6H, s), 3,07 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,50-3,98 (7H, m), 4,29 (1H, széles s), 4,73 (2H, széles s), 6,08 (1H, széles s), 7,77 (1H, széles s). LC-MS: 682 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,85 perc.

### 37. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(2-{{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil}-metil-karbamoil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-N-metil-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81-1,11 (18H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,65-1,94 (7H, m), 2,10 (3H, s), 2,02-2,51 (5H, m), 2,81 (2H, széles s), 2,98 (9H, széles s), 3,07 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,40-4,00 (6H, m), 3,87, 3,85 (6H, 2s), 4,31 (1H, m), 4,73 (2H, széles s), 6,03-6,67 (3H, m), 7,71 (1H, széles s). LC-MS: 778 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,80 perc.

### 38. példa

**N-(1-([1-szekunder-Butil-4-(2-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,78-1,15 (18H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,62-2,48 (12H, m), 2,06 (3H, s), 2,78 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,96 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,35-3,76 (5H, m), 3,86 (6H, s), 3,92-4,10 (1H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 4,68-4,80 (1H, m), 6,40 (1H, széles s), 6,72-6,81 (3H, m), 7,42 (1H, széles s). LC-MS: 764 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,69 perc.

### 39. példa

**N-[1-([1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(1-pentilszulfanil-2-fenilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl]-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-pentilszulfanil-N-fenil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81-1,62 (27H, m), 1,72-2,40 (12H, m), 2,44-2,59 (5H, m), 2,73-2,90 (2H, m), 2,95 (6H, s), 3,02 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,30-3,86 (4H, m), 4,01-4,20 (2H, m), 4,73 (2H, széles s), 7,18-7,28 (5H, m). LC-MS: 760 (M<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,71 perc (Waters).

**40. példa**

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-(naftalin-2-il-szulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(naftalin-2-il-szulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,70-1,20 (18H, m), 1,40-2,60 (15H, m), 2,77 (2H, t, J=5,0 Hz), 2,94 (6H, s), 2,96 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,50-3,80 (4H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 7,05-7,80 (12H, m). LC-MS: 816 (M<sup>+</sup>), 817 (M+H<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,90 perc (Waters).

**41. példa**

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-4-{2-[1-(4-fluor-benzilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(4-fluor-benzilszulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,80-1,20 (18H, m), 1,30-2,20 (12H, m), 2,30-2,70 (5H, m), 2,88 (2H, m), 2,96 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,30-4,90 (4H, m), 4,00-4,25 (2H, m), 4,74 (2H, m), 6,92-7,32 (9H, m). LC-MS: 798 (M<sup>+</sup>), 799 (M+H<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,21 perc.

**42. példa**

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-4-{2-[1-(furan-2-il-metilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-

-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(furan-2-il-metilszulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,70-1,20 (18H, m), 1,20-1,90 (12H, m), 1,90-2,55 (5H, m), 2,82 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,96 (6H, s), 3,08 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,31-3,84 (4H, m), 4,05-4,27 (2H, m), 4,62-4,74 (2H, m), 6,18-6,55 (3H, m), 7,19-7,31 (5H, m).

LC-MS: 770 (M<sup>+</sup>), 771 (M+H<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,42 perc (Waters).

#### 43. példa

**N-(1-{{1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-(2-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,70-1,20 (18H, m), 1,20-1,90 (12H, m), 2,07 (3H, s), 2,30-2,70 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,40-3,70 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,00-4,30 (2H, m), 4,75 (2H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J=8,6 Hz). LC-MS: 734 (M<sup>+</sup>), 735 (M+H<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,88 perc.

#### 44. példa

**N-{1-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il})-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-N-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzil)-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,70-1,10 (18H, m), 1,20-2,00 (12H, m), 2,10 (3H, s), 2,30-2,70 (3H, m), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,54 (2H, m), 3,70-4,20 (2H, m), 4,30-4,80 (4H, m), 7,43 (2H, d,  $J=7,9$  Hz), 7,98 (2H, d,  $J=7,9$  Hz), 8,69 (1H, d,  $J=5,3$  Hz). LC-MS: 774 ( $\text{M}^+$ ), 775 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), HPLC-RT: 2,92 perc.

#### 45. példa

**N-{1-[(4-{2-[2-(1-Benzil-piperidin-4-il-karbamoil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-(1-benzil-piperidin-4-il)-3-metilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációs reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,70-1,20 (22H, m), 1,70-2,80 (15H, m), 2,06 (3H, s), 2,96 (9H, s), 3,33 (3H, s), 3,40-4,05 (6H, m), 4,20-4,40 (5H, m), 4,70 (2H, széles s), 7,44 (5H, m). LC-MS: 773 ( $\text{M}^+$ ), HPLC-RT: 2,33 perc.

#### 46. példa

**N-[1-((1-szekunder-Butyl-4-[2-(1-metánszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

**A 2-(metánszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter előállítása**

62 mg (0,158 millimól) 2-(metánszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 2 ml diklór-metánnal képezett oldatához keverés közben  $0^\circ\text{C}$ -on 30 g (0,174 millimól) m-klór-perbenzoesavat adunk. A reakcióelegyet  $0^\circ\text{C}$ -on 1 órán át keverjük, majd a reakciót 1 n vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyrétegekromatográfiával tisztítjuk (diklór-metán:metanol = 95:5). Színtelen olaj alakjában

39 mg 2-(metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Kitermelés 39 mg, 61 %.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,46$  (9H, s), 1,20-1,39 (2H, m), 1,62-2,40 (6H, m), 2,47 (3H, s), 2,83 (2H, t,  $J=6,9$  Hz), 3,13-3,33 (1H, m), 3,35-3,70 (3H, m), 3,75-3,95 (1H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 7,10-7,38 (5H, m). LC-MS: 409 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,99 perc.

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metánszulfonil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációjával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,65$ -1,09 (15H, m), 1,12 (3H, d,  $J=6,0$  Hz), 1,27-2,72 (15H, m), 2,53 (3H, s), 2,82 (2H, t,  $J=6,9$  Hz), 2,94 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,25-3,65 (4H, m), 3,70-4,05 (1H, m), 4,30-4,50 (1H, m), 4,60-4,85 (2H, m), 6,95-7,37 (5H, m). LC-MS: 720 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,50 perc.

#### 47. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

**A 2-(metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter előállítás**

130 mg (0,331 millimól) 2-(metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 4 ml diklór-metánnal képezett oldatához  $0^\circ\text{C}$ -on 286 mg (1,66 millimól) m-klór-perbenzoesavat adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a reakciót 1 n vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot preparatív vékonyrétegkromatografálással tisztítjuk (n-hexán:etil-acetát = 1:3). Szintelen olaj alakjában kvantitatív kitermeléssel 140 mg 2-(metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,44 (9H, s), 1,65-2,80 (6H, m), 2,82 (2H, t,  $J=6,9$  Hz), 2,90 (3H, s), 3,00-4,00 (5H, m), 4,20-4,40 (1H, m), 5,40-5,74 (1H, m), 7,05-7,40 (5H, m). LC-MS: 425 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,45 perc.

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metán-szulfonil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid kondenzációjával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,65-1,09 (15H, m), 1,14 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,25-2,85 (17H, m), 2,94 (6H, s), 2,96 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,25-3,92 (5H, m), 4,00-4,25 (1H, m), 4,50-4,80 (2H, m), 7,05-7,38 (5H, m). LC-MS: 736 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,67 perc.

#### 48. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid**

1,15 g (2,93 millimól) 2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter 3 ml diklór-metánnal képezett oldatához keverés közben  $0^\circ\text{C}$ -on trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet  $0^\circ\text{C}$ -on 30 percen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. Nyers olaj alakjában 1,87 g 3-metilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid-trifluor-ecetsavas-sót kapunk, amelyet a következő lépésnél további tisztítás nélkül használunk fel. [A diasztereomereket preparatív HPLC úton választjuk szét (oszlop: ODS-80Ts, eluálószer: 79/21  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$  / 0,05 % TFA)].

1,12 g (2,05 millimól) (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N-benziloxikarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav [ezt a vegyületet a *Chem. Pharm. Bull.*, **43**(10), 1706-1718 (1995) irodalmi helyen leírt módon állítjuk elő] és a fentiek szerint előállított nyers 3-metilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid-trifluor-ecetsavas-só 3 ml diklór-metánnal képezett oldatához  $0^\circ\text{C}$ -on keverés közben 3,58 ml (20,5 millimól) diizopropil-etil-amint, 511 mg (2,67 millimól) WSCI-monohidroklorid-sót és 408 mg (2,67 millimól) HOBt-monohidrátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, vákuumban bepároljuk és a maradékot vákuumban szárítjuk. Nyers

olaj alakjában 2,19 g {1-[1-({1szekunder-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetil-karbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propilkarbamoil]-2-metil-propil}-metil-karbaminsav-benzil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül felhasználunk.

1,1 g, a fentiek szerint előállított {1-[1-({1szekunder-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propilkarbamoil]-2-metil-propil}-metil-karbaminsav-benzil-észter 36 ml tercier-butanollal és 4 ml vízzel képezett oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 1 g kb. 20 tömeg%-os szénre felvitt palládium-hidroxidot adunk. Az elegyet hidrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 14 órán át keverjük, celiten átszűrjük és metanollal mossuk. A szűrletet a mosófolyadékokkal egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers gumit (1,01 g) preparatív HPLC úton tisztítjuk (oszlop: ODS-80Ts, eluálószer: 57/43 víz:acetonitril/0,05 % trifluor-ecetsav). A megfelelő frakciók liofilizálása után fehér amorf por alakjában 388 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 47 %.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81 (3H, t, J=6,93 Hz), 0,85-1,13 (15H, m), 1,22-1,42 (2H, m), 1,51-2,18 (10H, m), 2,02 (3H, s), 2,2-2,49 (3H, m), 2,71 (3H, s), 2,81 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,92 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,33-3,95 (4H, m), 4,02-4,16 (1H, m), 4,16-4,32 (1H, m), 4,56-4,97 (2H, m), 6,59 (1H, széles s), 7,07-7,38 (5H, m), 7,60 (1H, széles s), LC-MS: 690 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,76 perc (R-izomer).

A 49-53. példa szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

#### 49. példa

**N-[1-({1szekunder-Butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid**

A cím szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N-benziloxikarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-etilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,68-1,10 (18H, m), 1,16 (3H, t,  $J=7,3$  Hz), 1,20-1,42 (2H, m), 1,55-2,18 (10H, m), 2,18-2,60 (3H, m), 2,49 (2H, t,  $J=7,2$  Hz), 2,71 (3H, s), 2,83 (2H, t,  $J=6,9$  Hz), 3,03 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,20-3,78 (4H, m), 3,97-4,12 (1H, m), 4,12-4,28 (1H, m), 4,65-4,90 (2H, m), 7,08-7,32 (5H, m). LC-MS: 704 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,87 perc (R-izomer).

### 50. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid**

A cím szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N-benziloxikarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és N-fenetil-3-fenilszulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamid reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,65-1,15 (18H, m), 1,18-2,58 (15H, m), 2,71 (3H, s), 2,60-2,85 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,22-3,95 (4H, m), 3,98-4,42 (2H, m), 4,50-4,85 (2H, m), 7,05-7,42 (10H, m). LC-MS: 752 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,08 perc (R-izomer).

### 51. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(1-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid**

A cím szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N-benziloxikarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-tercier-butilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,65-1,40 (18H, m), 1,25 (9H, s), 1,50-2,65 (15H, m), 2,72 (3H, s), 2,75-2,95 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,29-3,80 (4H, m), 3,92-4,22 (2H, m), 4,60-4,95 (2H, m), 7,00-7,40 (5H, m). LC-MS: 723 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,25 perc (R-izomer).

**52. példa**

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(1-izopropilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]3-metil-2-metilamino-butiramid**

A cím szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N-benziloxikarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-izopropilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81 (3H, t, J=6,92 Hz), 0,88-1,11 (15H, m), 1,11-1,45 (8H, m), 1,50-2,21 (11H, m), 2,21-2,60 (3H, m), 2,71 (3H, s), 2,84 (3H, t, J=6,93 Hz), 3,03 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,39-3,78 (4H, m), 3,93-4,29 (2H, m), 4,63-4,90 (2H, m), 6,70 (1H, széles s), 7,07-7,36 (5H, m), 7,64 (1H, széles s). LC-MS: 718 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,97 perc (R-izomer).

**53. példa**

**N-{1-[1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetilkarbamoil-1-(2-metil-propán-2-szulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-metilamino-butiramid**

A cím szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N-benziloxikarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-(2-metil-propán-2-szulfonil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81 (3H, t, J=6,93 Hz), 0,85-1,17 (15H, m), 1,17-1,52 (2H, m), 1,18 (9H, s), 1,52-2,59 (13H, m), 2,71 (3H, s), 2,79 (2H, t, J=6,93 Hz), 2,92 (3H, s), 3,10-3,76 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,85-4,41 (2H, m), 4,52-4,90 (2H, m), 6,41 (1H, széles s), 7,00-7,36 (5H, m), 7,51 (1H, széles s). LC-MS: 764 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,81 perc (R-izomer).

**54. példa**

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-**

**-butiramid**

0,35 g {1-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propilkarbamoil]-2-metil-propil}-metil-karbaminsav-benzil-észter 3 ml diklór-metánnal képezett oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 356 mg (1,65 millimól) 80 %-os m-klór-perbenzoesavat adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd a reakciót 10 ml 5 n nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mosunk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Nyers olaj alakjában 311 mg {1-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propilkarbamoil]-2-metil-propil}-metil-karbaminsav-benzil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül használunk fel.

311 mg, a fentiek szerint előállított {1-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propilkarbamoil]-2-metil-propil}-metil-karbaminsav-benzil-észter 9 ml tercier-butanollal és 1 ml vízzel képezett oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 1 g kb. 20 tömeg%-os szénre felvitt palládium-hidroxidot adunk. Az elegyet hidrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 13,5 órán át keverjük, majd celiten átszűrjük és a szűrőt metanollal mossuk. Az egyesített szűrletet és mosóvizet vákuumban bepároljuk. 285 mg nyers gumit kapunk, amelyet preparatív HPLC úton tisztítunk (oszlop: ODS-80Ts; eluálószer: 40/30 víz:acetonitril/0,05 % trifluor-ecetsav). A megfelelő frakciók liofilizálása után fehér amorf por alakjában 160 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 58 %.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,49-1,14 (18H, m), 1,20-1,39 (2H, m), 1,48-2,59 (13H, m), 2,71 (3H, s), 2,77 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,95 (3H, s), 3,01 (3H, s), 3,02-3,98 (4H, m), 3,28 (3H, s), 4,02-4,38 (2H, m), 4,42-4,95 (2H, m), 6,27 (1H, széles s), 7,02-7,40 (5H, m), 7,81 (1H, széles s). LC-MS: 722 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,61 perc (R-izomer).

Az 55-57. példa szerinti vegyületet az 54. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

**55. példa**

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(1-etánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 54. példában ismertetett eljárással analóg módon {1-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propilkarbamoil]-2-metil-propil}-metil-karbaminsav-benzil-észter m-klór-perbenzoesavas oxidációjával, majd azt követő hidrogenolízissel állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,70-1,18 (18H, m), 1,38 (3H, t,  $J=7,3$  Hz), 1,20-1,43 (2H, m), 1,55-2,86 (13H, m), 2,71 (3H, s), 2,78 (2H, t,  $J=7,3$  Hz), 3,00 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,02-3,81 (6H, m), 3,81-3,97 (1H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 4,55-4,88 (2H, m), 7,08-7,39 (5H, m). LC-MS: 736 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,68 perc (R-izomer).

**56. példa**

**N-[1-({4-[2-(1-Benzolszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 54. példában ismertetett eljárással analóg módon {1-[1-({1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propilkarbamoil]-2-metil-propil}-metil-karbaminsav-benzil-észter m-klór-perbenzoesavas oxidációjával, majd azt követő hidrogenolízissel állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,65-1,18 (18H, m), 1,30-2,60 (15H, m), 2,71 (3H, s), 2,60-2,80 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,10-3,75 (4H, m), 3,88-4,17 (2H, m), 4,60-4,88 (2H, m), 7,00-7,32 (5H, m), 7,40-7,75 (3H, m), 7,89 (1H, d,  $J=7,3$  Hz). LC-MS: 784 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,92 perc (R-izomer).

**57. példa**

**N-{-[(1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetilkarbamoil-1-(propán-2-szulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-metil-amino-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 54. példában ismertetett eljárással analóg módon {1-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-izopropilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propilkarbamoil]-2-metil-propil}-metil-karbaminsav-benzil-észter m-klór-perbenzoesavas oxidációjával, majd azt követő hidrogenolízissel állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81 (3H, t, J=6,93 Hz), 0,85-1,15 (15H, m), 1,15-1,49 (8H, m), 1,50-2,67 (13H, m), 2,71 (3H, s), 2,78 (2H, t, J=6,92 Hz), 3,00 (3H, s), 3,10-3,79 (4H, m), 3,28 (3H, s), 3,95-4,37 (2H, m), 4,45-4,98 (2H, m), 6,31 (1H, széles s), 7,02-7,38 (5H, m), 7,54 (1H, széles s). LC-MS: 750 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,72 perc (R-izomer).

**58. példa**

**N-[1-({1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid**

**A 2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter előállítás**

200 mg (0,71 millimól) (S)-2-(2-metoxikarbonil-propenil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter 3 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához szobahőmérsékleten 156 mg (2,12 millimól) 95 %-os NaSMe-t adunk. A reakcióelegyet zárt csőben 150 °C-on 14 órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és a reakciót 20 ml 1 n sósav hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Nyers olaj alakában 223 mg 2-(2-karboxi-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butil-észtert kapunk, amelyet a következő lépésnél további tisztítás nélkül felhasználunk.

223 mg, a fentiek szerint előállított nyers 2-(2-karboxi-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-

-1-karbonsav-tercier-butil-észter 3 ml diklór-metánnal képezett oldatához 0,18 ml (1,41 millimól) fenetilamint, 203 mg (1,06 millimól) WSCI-monohidrokloridot, 162 mg (1,06 millimól) HOBt-monohidrátot és 0,37 ml (2,12 millimól) diizopropil-etil-amint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4,5 órán át keverjük, majd a reakciót 20 ml 1 n sósav hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyers olajat flash-kromatografálással tisztítjuk (hexán:etil-acetát = 3:1). Olaj alakjában 123 mg 2-(1-metilszulfanil-2-fenetil-karbamoil-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butil-észtert kapunk. Kitermelés 43 %.

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 2-metil-3-metilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid reakciójával állítjuk elő (a kiindulási anyagot N-Boc-származékából állítjuk elő).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,27$  (6H, d,  $J=7,6$  Hz),  $1,45$  (9H, s),  $1,58-2,25$  (4H, m),  $2,26-2,45$  (4H, m),  $2,84$  (2H, t,  $J=6,93$  Hz),  $3,13-3,75$  (5H, m),  $3,83-4,04$  (1H, m),  $6,03$  (1H, széles s),  $7,08-7,40$  (5H, m). LC-MS: 407 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 4,06 perc.

### 59. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet a 48. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N-benziloxikarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 3-metilszulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamid reakciójával állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,60-1,16$  (18H, m),  $1,16-1,42$  (5H, m),  $1,50-2,10$  (9H, m),  $2,07$  (3H, s),  $2,15-2,52$  (3H, m),  $2,72$  (3H, s),  $2,69-2,88$  (2H, m),  $3,01$  (3H, s),  $3,31$  (3H, s),  $3,26-3,77$  (4H, m),  $3,99-4,18$  (1H, m),  $4,18-4,30$  (1H, m),  $4,59-5,89$  (2H, m),  $7,02-7,36$  (4H, m). LC-MS: 704 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,88 perc.

### 60. példa

**N-(1-{{1-szekunder-Butil-4-(2-{{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

**(2S)-2-[(1R,2S)-2-Benziloxikarbonil-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter előállítás**

24,4 g (0,27 millimól) AcSMe 580 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához jégfürdőn való hűtés közben 22,8 g (0,27 mól) kálium-etilátot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük, majd egymásután 11,9 ml (0,14 mól) fenolt és 15,6 g (0,045 mól) (2S)-2-(2-benziloxikarbonil-propenil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 50 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakciót 45 perc elteltével telített vizes ammónium-klorid oldat hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot 600 ml etil-acetáttal hígítjuk, 3x300 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal és 200 ml telített konyhasó-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és 9:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. A kapott (2S)-2-[(1R,2S)-2-benziloxikarbonil-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter fenollal szennyezett. A (2S)-2-[(1R,2S)-2-benziloxikarbonil-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert tartalmazó összegyűjtött frakciót a fenol eltávolítása céljából 300 ml 5 n vizes nátrium-hidroxid oldattal és 300 ml vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist vákuumban bepároljuk. 12,5 g (2S)-2-[(1R,2S)-2-benziloxikarbonil-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Kitermelés 70 %.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,10-1,39 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,81-1,97 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,52-2,68 (m, 1H), 3,12-3,25 (m, 1H + 5/9H), 3,34-3,62 (m, 1H + 4/9H), 3,82-4,04 (m, 1H), 5,04-5,26 (m, 2H), 7,26-7,40 (m, 5H) (két izomer keveréke); MS (ES)  $m/z$  416 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ); HPLC (rt) 3,08 perc.

**(2S)-2-[(1R,2S)-2-Karboxi-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter előállítás**

4,4 g (11,2 millimól) (2S)-2-[(1R,2S)-2-benziloxikarbonil-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter és 2,0 g kb. 20 tömeg%-os fémre felvitt palládium-hidroxid 50 ml etanollal képezett elegyét hidrogén-atmoszférában szobahőmérsékleten 14 órán át keverjük. Az elegyet celite ágyon leszűrjük és a szűrőt metanollal mossuk. A szűrlettel egyesített mosófolyadékokat vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyers gumit flash-oszlop-kromatografálással és 1:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Gumi alakjában 3,39 g (2S)-2-[(1R,2S)-2-karboxi-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Kitermelés 98 %.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,39$  (3H, d,  $J=5,94$  Hz), 1,45 (9H, s), 1,58-2,01 (5H, m), 2,12 (3H, s), 2,47-2,69 (1H, m), 3,11-3,75 (2H, m), 3,92-4,16 (1H, m). LC-MS: 304 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,45 perc.

**(2S)-2-[(1R,2S)-2-[2-(3-Hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter előállítása**

1,7 g (5,6 millimól) (2S)-2-[(1R,2S)-2-karboxi-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter és 20 ml diklór-metán oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 2,44 g (11,2 millimól) 3-hidroxi-fenetilamin-hidrobromidot, 3,72 g (8,4 millimól) BOP-t, 1,29 g (8,4 millimól) HOBT-t és 4,88 ml (28,0 millimól) diizopropil-etilamin adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a reakciót 3x80 ml 1 n sósav hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyers olajat flash-oszlop-kromatografálással és 1:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Gumi alakjában 2,07 g (2S)-2-[(1R,2S)-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Kitermelés 87 %.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,26$ -1,35 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,70-1,97 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,24-2,41 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 2H), 3,08-3,36 (m, 2H), 3,45-3,66 (m, 2H), 3,77-3,91 (m, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 5,80 (széles, 1H), 6,65-6,80 (m, 2H), 6,92 (széles s, 1H), 7,18 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,86 (széles, 1H); MS (ES)  $m/z$  423 ( $\text{M}^+ + 1$ ); HPLC-RT: 3,57 perc.

### A cím szerinti vegyület előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon egyetlen sztereoizomer formájában (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és (2S)-2-((1R,2S)-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter reakciójával állítjuk elő. A termék sztereokémiája egyetlen komponenst jelez.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,82 (3H, d, J=6,92 Hz), 0,81-1,17 (15H, m), 1,17-1,41 (8H, m), 1,50-2,10 (9H, m), 2,05 (3H, s), 2,10-2,65 (3H, m), 2,65-2,84 (2H, m), 2,99 (6H, s), 3,11 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,22-3,60 (4H, m), 3,62-3,92 (1H, m), 3,92-4,11 (1H, m), 4,55-4,81 (2H, m), 6,60-6,85 (3H, m), 7,14 (1H, t, J=7,59 Hz). LC-MS: 734 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,62 perc.

### 61. példa

**1-[1-((1-szekunder-Butyl-4-[2-(2-((2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-metil-karbamoil]-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

**(2S)-2-((1R,2S)-2-((2-(3-Hidroxi-fenil)-etil)-metil-karbamoil)-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter előállítása**

1,70 g (5,6 millimól) (2S)-2-((1R,2S)-2-karboxi-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter 20 ml diklór-metánnal képezett oldatához keverés közben szobahőmérsékleten 2,44 g (11,2 millimól) N-metil-3-hidroxi-fenetilamin-hidrobromidot, 3,72 g (8,4 millimól) BOP-t, 1,29 g (8,4 millimól) HOBt-t és 4,88 ml (28,0 millimól) diizopropil-etilamint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd a reakciót 3x80 ml 1 n sósav hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyers olajat (3,83 g) flash-kromatográfiával és 1:1 arányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Gumi alakjában 1,38 g (2S)-2-((1R,2S)-2-((2-(3-hidroxi-fenil)-etil)-metil-karbamoil)-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Kitermelés 56 %.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,27 (3H, d,  $J=7,26$  Hz), 1,30-1,56 (9H, m), 1,5-2,1 (5H, m), 1,99-2,33 (3H, m), 2,49-2,80 (1H, m), 1,90-2,88 (2H, m), 2,88-3,56 (3H, m), 3,56-4,15 (1H, m), 6,52-6,89 (3H, m), 7,00-7,21 (1H, m). LC-MS: 437 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 3,90 perc.

#### A cím szerinti vegyület előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon egyetlen sztereoizomer formájában (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és (2S)-2-((1R,2S)-2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etil}-metil-karbamoil}-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter kondenzációs reakciójával állítjuk elő. A termék sztereokémiája a megadott szerkezetnek felel meg.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,62-1,17 (18H, m), 1,17-1,42 (5H, m), 1,45-2,10 (9H, m), 1,91-2,11 (3H, m), 2,11-2,62 (3H, m), 2,70-2,84 (2H, m), 2,99 (6H, s), 3,06 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,20-3,65 (4H, m), 3,77-4,25 (2H, m), 4,40-4,95 (2H, m), 6,7-8,3 (3H, m), 6,92-7,18 (1H, m). LC-MS: 748 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,78 perc.

#### 62. példa

**N-[1-({1-szekunder-Butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etil}-metil-karbamoil}-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

**(2S)-2-[(1R,2S)-2-benziloxikarbonil-1-etilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter előállítása**

609 mg (5,43 millimól) kálium-tercier-butilát 90 ml tetrahydrofuránnal képezett szuszpenziójához keverés közben 8,04 ml (0,11 mól) etil-merkaptánt adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd 3,75 g (10,8 millimól) (2S)-2-(2-benziloxikarbonil-propenil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butil-észter 75 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatát adjuk hozzá. A reakciót 2,5 óra múlva telített vizes ammónium-klorid oldat hozzáadásával leállítjuk és az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot 400 ml etil-acetáttal hígítjuk, 150 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal, 150 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 150 ml vízzel mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-



-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és 12:1 - 8:1 arányú hexán/etil-acetát elegyekkel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 3,66 g (2S)-2-[(1R,2S)-2-benziloxikarbonil-1-etilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert kapunk. Kitermelés 83 %.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,19$  (t,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,28-1,40 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,78-2,00 (m, 3H), 2,41-2,64 (m, 3H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,32-3,65 (m, 2H), 3,76-4,00 (m, 1H), 5,04-5,23 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 5H), (két izomer keveréke); MS (ES)  $m/z$  430 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ); HPLC-RT: 3,20 perc.

#### **(2S)-2-((1R,2S)-1-Etilszulfanil-2-[[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-karbamoil]-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter előállítás**

A 61. példában ismertetett eljárással analóg módon a (2S)-2-((1R,2S)-1-etilszulfanil-2-[[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-karbamoil]-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert (2S)-2-[(1R,2S)-2-benziloxikarbonil-1-etilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észterből hidrogenolízissel, majd ezt követően N-metil-3-hidroxi-fenetilamin-hidrobromiddal végzett amidálással állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,05$ -1,55 (15H, m), 1,55-2,35 (5H, m), 2,38-2,70 (2H, m), 2,70-3,00 (5H, m), 3,05-4,28 (6H, m), 6,50-6,90 (3H, m), 7,00-7,23 (1H, m); LC-MS: 451 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 4,12 perc.

#### **A cím szerinti vegyület előállítás**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon egyetlen sztereoizomer formájában (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és (2S)-2-((1R,2S)-1-etilszulfanil-2-[[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-karbamoil]-propil)-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter kondenzációs reakciójával állítjuk elő. A termék sztereokémiája a megadott szerkezetnek felel meg.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 0,75$ -1,50 (26H, m), 1,55-2,85 (13H, m), 2,85-3,20 (12H, m), 3,25-4,25 (10H, m), 4,55-4,92 (2H, m), 6,48-6,78 (3H, m), 6,92-7,18 (1H, m); LC-MS: 762 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,94 perc.

**63. példa**

**N-(1-{{1-szekunder-Butil-4-(2-{{1-etilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-propil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

**(2S)-2-{{(1R,2S)-1-etilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-propil}}-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter előállítás**

A (2S)-2-{{(1R,2S)-1-etilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-propil}}-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észtert a 62. példában ismertetett eljárással analóg módon (2S)-2-[(1R,2S)-2-benziloxikarbonil-1-etilszulfanil-propil]-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észterből hidrogenolízissel, majd azt követően 3-hidroxi-fenetilamin-hidrobromiddal végzett amidálással állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,20 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,31 (3H, d, J=6,9 Hz), 1,48 (9H, s), 1,55-2,40 (5H, m), 2,42-2,65 (2H, m), 2,67-2,85 (2H, m), 3,18-3,40 (2H, m), 3,45-3,85 (3H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 5,99 (1H, széles s), 6,62-6,80 (2H, m), 6,90 (1H, széles s), 7,17 (1H, t, J=7,6 Hz); LC-MS: 437 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 3,77 perc.

**A cím szerinti vegyület előállítás**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon egyetlen sztereoizomer formájában (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és (2S)-2-{{(1R,2S)-1-etilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-propil}}-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter kondenzációs reakciójával állítjuk elő. A termék sztereokémiája a megadott szerkezetnek felel meg.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,57-1,60 (26H, m), 1,60-2,30 (8H, m), 2,30-2,85 (7H, m), 2,95 (6H, s), 3,00-3,20 (3H, m), 3,27 (3H, s), 3,30-3,95 (5H, m), 3,95-4,30 (2H, m), 4,30-4,90 (2H, m), 6,40 (1H, széles s), 6,58-6,78 (2H, m), 6,93 (1H, s), 7,12 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,79 (1H, széles s); LC-MS: 748 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,72 perc.

**64. példa**

**N-(1-{{szekunder-Butil-4-(2-{{1-dimetilkarbamoilmetilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-**

**-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon (3R\*,4S\*,5S\*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-heptánsav és 2-{1-dimetilkarbamoilmetilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-karbonsav-tercier-butyl-észter reakciójával állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0,75-1,18 (18H, m), 1,18-2,20 (11H, m), 2,21-2,81 (5H, m), 2,90 (6H, s), 3,00-3,20 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,25-3,90 (7H, m), 4,00-4,30 (2H, m), 4,60-5,00 (2H, m), 6,50-6,75 (3H, m), 6,98-7,15 (1H, m); LC-MS: 748 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,41 perc.

**65. példa**

**Etil-karbaminsav-2-{1-[1-(4-{2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril}-metil-amino)-3-metoxi-5-metil-heptanoil]-pirrolidin-2-il}-2-fenetilkarbamoil-etil-szulfanil}-etil-észter**

50 mg (0,067 millimól) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid 1 ml diklór-metánnal képezett oldatához keverés közben 0 °C-on 33 mg (0,204 millimól) N,N'-karbonil-diimidazol és 0,020 ml (0,202 millimól) piridint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyers olajat 1 ml acetonitrilben oldjuk és az oldathoz 0 °C-on 55 mg (0,674 millimól) etilamin-hidrokloridot és 0,067 ml (0,676 millimól) piridint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyers olajat preparatív HPLC úton tisztítjuk (oszlop: ODS-80Ts; eluálószer: 38:32 víz:acetonitril/0,05 % trifluor-ecetsav). A megfelelő frakciók liofilizálása után fehér amorf por alakjában 46 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 84 %.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0,57-1,18 (21H, m), 1,25-1,50 (2H, m), 1,60-2,21 (9H, m), 2,23-2,85 (9H, m), 2,86 (6H, s), 3,08 (2H, q), 3,14 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,30-3,95 (5H, m), 3,95-4,25 (2H, m), 4,60-4,95 (2H, m), 7,10-7,35 (5H, m); LC-MS: 805 (MH<sup>+</sup>), HPLC-RT: 2,73 perc.

**66. példa**

**Etil-karbaminsav-3-(2-{3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-metil-3-metilszulfanil-propionilamino}-etil)-fenil-észter**

30 mg (0,035 millimól) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid 0,5 ml diklór-metánnal képezett oldathoz keverés közben szobahőmérsékleten 0,042 ml (0,53 millimól) etil-izocianátot és 0,062 ml (0,35 millimól) diizopropil-etilamint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 13 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyers olajat (58 mg) preparatív HPLC úton tisztítjuk (oszlop: ODS-80Ts; eluálószer: 35/35 víz:acetonitril/0,05 % trifluor-ecetsav). A megfelelő frakciók liofilizálása után fehér amor por alakjában 13 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 39 %.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,68-1,19 (18H, m), 1,15-1,46 (8H, m), 1,50-2,10 (9H, m), 2,07 (3H, s), 2,10-2,68 (3H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,30-3,78 (4H, m), 3,95 (2H, q,  $J=6,93$  Hz), 3,80-4,08 (1H, m), 4,08-4,37 (1H, m), 4,59-5,86 (2H, m), 6,81-7,09 (3H, m), 7,12-7,29 (1H, m); LC-MS: 805 ( $\text{MH}^+$ ), HPLC-RT: 2,70 perc.

Az alábbi példákban a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására tüntetjük fel.

### 67. példa

#### Tabletta készítése

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>		
N-[1-({ 1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid	5	25	100
Vízmentes laktóz	103	83	35
Kroszkarmellóz-nátrium	6	6	8
Povidone K30	5	5	6
Magnézium-sztearát	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<b>Össztömeg:</b>	<b>120</b>	<b>120</b>	<b>150</b>

Az alábbi komponenseket tartalmazó zselatinkapszulákat ismert módon állítjuk elő.

### 68. példa

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/tabletta</u>		
N-[1-({ 1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid	5	25	100
Vízmentes laktóz	159	123	148
Kukoricakeményítő	25	35	40
Talkum	10	15	10
Magnézium-sztearát	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
<b>Össztömeg:</b>	<b>200</b>	<b>200</b>	<b>300</b>

**69. példa**
**Injekciós oldat/emulzió előállítása**

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség, mg/ml</u>
N-[1-({1-szekunder-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil- -2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil- -karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid	1 mg
Glicerín	10-50 mg
Lecitin	20-50 mg
Szójaolaj	1,5 mg
Glicerín	8-12 mg
Víz	q.s. ml

### Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik

[mely képletben

$R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport;

$R^4$  jelentése hidrogénatom;

adott esetben egy-három hidroxil-, alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoiloxi-, alkil-karboniloxi-, karbamoil- és/vagy halogén-helyettesítőt hordozó alkil-csoport;

alkenil-csoport;

alkinil-csoport;

3-7 szénatomos cikloalkil-csoport;

adott esetben egy-három halogénatommal, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino- és/vagy benzil-csoporttal helyettesített aril-csoport;

aralkil-csoport, amelynek aril-része adott esetben egy-három halogén-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino- és/vagy benzil-helyettesítőt hordoz; vagy

heterociklikus-alkil-csoport;

$R^5$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport;

hidroxilcsoport;

adott esetben fenil- vagy benzil-csoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkil-amino-csoport;

arilamino-csoport;

1-4 szénatomos alkilén-csoportot és adott esetben egy-három halogénatommal, alkoxi-karbonil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, karbamoiloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-,

hidroxi-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino- és/vagy benzil-csoporttal helyettesített aril-csoportot tartalmazó aralkilamino-csoport;

1-4 szénatomos alkoxi-csoport;

benzhydrazino-csoport;

adott esetben egy-három benzil-, benzhidril-, alkil-, hidroxi-, alkoxi-, alkil-karbamoiloxi-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, acilamino-, alkoxi-karbonilamino-, fenil- és/vagy halogén-helyettesítőt hordozó heterociklikus-csoport;

heterociklikus-amino-csoport;

adott esetben egy-három benzil-, benzhidril-, alkil-, hidroxi-, alkoxi-, alkil-karbamoiloxi-, amino-, dialkilamino-, acilamino-, alkoxi-karbonilamino- és/vagy halogén-helyettesítőt hordozó heterocikloalkilamino-csoport;

aralkoxi- vagy aralkil-csoport, amely csoportok adott esetben egy-három halogén-atommal, alkoxi-karbonil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxi-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino-, aminoszulfonil- és/vagy benzil-csoporttal helyettesítve lehetnek; és

**n** értéke 0, 1 vagy 2].

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$  jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$  jelentése metil-csoport.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R^2$  jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R^2$  jelentése metil-csoport.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R^4$  jelentése hidrogénatom; adott esetben egy-három hidroxil-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, karbamoil-, karbamoiloxi-, acetoxi- és/vagy karboxil-csoporttal helyettesített alkil-csoport; alkenil-csoport; alkinil-csoport; 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport; adott esetben egy-három alkil-, alkoxi-, hidroxil-csoporttal, halogénatommal, amino-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-tio- és/vagy alkil-karbonilamino-csoporttal helyettesített aril-csoport; aril-csoport, amelynek az aril-része adott esetben egy-három alkil-, alkoxi-, hidroxil-csoporttal, halogénatommal, amino-, mono- vagy dialkilamino- és/vagy alkil-tio-csoporttal helyettesítve lehet; vagy heterociklikus-alkil-csoport.
8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R^4$  jelentése fenil-, metil-, tercier-butil-, 4-tercier-butil-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 2-amino-etil-, 2-dimetil-amino-etil-,  $ZHNCH_2CH_2$ -, 4-metiltio-fenil-, ciklohexil-, 2-, 3- vagy 4-hidroxi-fenil-, 4-acetamino-fenil-, 4-fluor-fenil-, etil-, izopropil-, benzil-, 2-acetoxi-etil-, 2-dietil-karbamoiloxi-etil-, fenil-etil-, allil-, n-pentil-, 2-naftil-, 4-fluor-benzil-, 2-furil-metil- vagy 2-hidroxi-etil-csoport.
9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R^5$  jelentése 1-6 szénatomos alkilamino-csoport; hidroxil-csoport; adott esetben fenil- vagy benzil-csoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkilamino-csoport; arilamino-csoport; 1-4 szénatomos alkilén-csoportot és adott esetben egy-három  $H_2NSO_2$ -, hidroxil-, alkil-, benzil-, alkoxi-, karbamoiloxi- és/vagy heterociklikus-csoporttal helyettesített aril-csoportot tartalmazó aralkilamino-csoport; 1-4 szénatomos alkoxi-csoport; benzhidrazino-csoport; adott esetben benzil- vagy benzhidril-csoporttal helyettesített heterociklikus-csoport, heterociklikus-amino-csoport; adott esetben egy-három alkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkil-karbamoiloxi-, amino-, dialkilamino-, acilamino-, alkoxikarbonilamino-csoporttal és/vagy halogénatommal helyettesített heterociklikus-csoportot tartalmazó heterociklikus-amino-csoport; vagy aralkoxi- vagy aralkil-csoport, amely csoportok adott esetben egy-három halogénatommal, alkoxikarbonil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino-, aminoszulfonil- és/vagy benzil-csoporttal helyettesítve lehetnek.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R^5$  jelentése fenetilamino-csoport; fenetoxi-csoport; benziloxi-csoport; 2-naftil-metilamino-csoport; benzil-piperazino-csoport, 1,2,3,4-tetrahidroizokinolino-csoport; tercier-butoxi-csoport; hidroxi-csoport; 4- $H_2NSO_2PhCH_2CH_2$  csoport; 2-, 3- vagy 4-hidroxi-fenetilamino-csoport; N-benzil-fenetilamino-csoport; 4-tercier-butyl-benzilamino-csoport; benzilamino-csoport; N-metil-fenetilamino-csoport; 2-, 3- vagy 4-hidroxi-fenetil-N-metil-amino-csoport; 4-benzhidril-piperazino-csoport; 2-fenil-ciklopropilamino-csoport; tienil-etilamino-csoport; 2-piridil-etilamino-csoport; 5-etil-pirazolil-csoport; 4,3-dimetoxi-feniletilamino-csoport; benzil-hidrazino-csoport; benzotiazol-2-il-metil-amino-csoport; 2-piridin-4-il-amino-csoport, 3,4-dimetoxi-fenil-etil-metil-amino-csoport; benzotioazol-2-il-metil-amino-csoport, 2-piridin-3-il-etilamino-csoport; piridin-4-il-metil-amino-csoport; tiazol-2-il-amino-csoport; naftalin-2-il-amino-csoport; 4-klór-fenil-etilamino-csoport; 4-metoxi-fenil-etilamino-csoport, 4-(1,2,3)tiadiazol-4-il-benzilamino-csoport; 2-ciklohexilamino- vagy 1-benzil-piperidin-4-il-amino-csoport.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $n$  értéke 0.

12. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése metil-csoport;  $R^3$  jelentése hidrogénatom és  $n$  értéke 0.

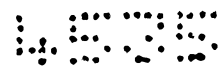
13. A 12. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

- a) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- b) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- c) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-(S)-tercier-butylszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

- d) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(4-tercier-butil-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoiil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- e) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metoxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoiil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- f) 3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav-fenetil-észter;
- g) 3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav-benzil-észter;
- h) N-(1-{[1-szekunder-butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilszulfanil-2-[(naftalin-2-il-metil)-karbamoiil]-etil})-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil)-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- i) N-{1-[(4-{2-[1-(2-amino-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoiil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- j) N-{1-[(4-{2-[3-(4-benzil-piperazin-1-il)-1-metilszulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- k) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[3-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-1-metilszulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- l) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(2-dimetilamino-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoiil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- m) (2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilkarbamoiil-etilszulfanil}-etil)-karbaminsav-benzil-észter;
- n) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metilszulfanil-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoiil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;



- o) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-ciklohexilszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etyl)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- p) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(S)-(4-hidroxi-fenilszulfanyl)-2-fenetilkarbamoil-etyl]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- q) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenilszulfanyl)-2-fenetilkarbamoil-etyl]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- r) N-{1-[(4-{2-[1-(4-acetilamino-fenilszulfanyl)-2-fenetilkarbamoil-etyl]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- s) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(4-fluor-fenilszulfanyl)-2-fenetilkarbamoil-etyl]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- t) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-(R)-tercier-butylszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etyl)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- u) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-etilszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etyl)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- v) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-izopropilszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etyl)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- w) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-tercier-butylszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etyl)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- x) N-[1-({4-[2-(1-benzilszulfanyl-2-fenetilkarbamoil-etyl)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- y) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenilszulfanyl)-2-fenetilkarbamoil-



-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;

z) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;

aa) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;

bb) ecetsav-2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilkarbamoil-etilszulfanil}-etil-észter;

cc) 3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav-tercier-butil-észter;

dd) 3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilszulfanil-propionsav;

ee) N-(1-{[1-szekunder-butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilszulfanil-2-[2-(4-szulfamoil-fenil)-etilkarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

ff) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

gg) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetilkarbamoil)-1-metilszulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

hh) N-{1-[(4-{2-[3-(4-benzhidril-piperazin-1-il)-1-metilszulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-1-szekunder-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

ii) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

- jj) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{{2-{{2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil}-1-metilszulfanil-etil}}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- kk) N-{{1-{{4-{{2-{{2-(benzil-fenetilkarbamoil)-1-metilszulfanil-etil}}-pirrolidin-1-il}}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil}}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ll) N-{{1-{{1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{{2-{{1-metilszulfanil-2-(2-fenil-ciklopropilkarbamoil)-etil}}-pirrolidin-1-il}}-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil}}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- mm) N-{{1-{{1-szekunder-butyl-4-{{2-{{2-(4-tercier-butyl-benzilkarbamoil)-1-metilszulfanil-etil}}-pirrolidin-1-il}}-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil}}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- nn) N-{{1-{{4-{{2-{{2-(benzilkarbamoil)-1-metilszulfanil-etil}}-pirrolidin-1-il}}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil}}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- oo) N-{{1-{{1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-{{2-{{2-(fenetilkarbamoil)-1-fenetilszulfanil-etil}}-pirrolidin-1-il}}-butyl}}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil}}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- pp) N-{{1-{{4-{{2-{{1-allilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil}}-pirrolidin-1-il}}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil}}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- qq) N-{{1-{{4-{{2-{{2-(N'-benzil-hidrazinokarbonil)-1-metilszulfanil-etil}}-pirrolidin-1-il}}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil}}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- rr) N-{{1-{{1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{{2-{{1-metilszulfanil-2-(2-piridin-4-il-etilkarbamoil)-etil}}-pirrolidin-1-il}}-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil}}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ss) N-(1-{{4-(2-{{2-{{(benzotiazol-2-il-metil)-karbamoil}}-1-metilszulfanil-etil}}-pirrolidin-1-il)-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil}}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

- tt) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-tiofen-2-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- uu) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-3-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- vv) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(2-piridin-2-il-etilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ww) N-(1-{[1-szekunder-butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilszulfanil-2-[(piridin-4-il-metil)-karbamoil]-etil})-pirrolidin-4-il]-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- xx) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3H-imidazol-4-il)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil})-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- yy) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(tiazol-2-il-karbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- zz) N-{1-[(1-szekunder-butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(naftalin-2-il-karbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- aaa) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(2-ciklohexilkarbamoil-1-metilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- bbb) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(2-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-karbamoil}-1-metilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ccc) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil})-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ddd) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(4-klór-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-

- etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- eee) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(1-pentilszulfanil-2-fenetilkarba-moil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- fff) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-(naftalin-2-il-szulfanil)-2-fenetilkarba-moil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- ggg) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(4-fluor-benzilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- hhh) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(furan-2-il-metilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- iii) N-(1-{{1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-(2-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- jjj) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-{2-[1-metilszulfanil-2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilkarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- kkk) N-{1-[(4-{2-[2-(1-benzil-piperidin-4-il-karbamoil)-1-metilszulfanil-etil]-pirroli-din-1-il}-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- lll) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{1-tercier-butilszulfanil-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- mmm) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{1-tercier-butilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;
- nnn) N-(1-{{1-szekunder-butyl-4-(2-{1-tercier-butilszulfanil-2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetil-amino-3-metil-butiramid;

- ooo) N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{1-dimetilkarbamoilmetilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil})-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- ppp) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-dimetilkarbamoilmetilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- qqq) etil-karbaminsav-2-{1-[1-(4-{{2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril}-metil-amino})-3-metoxi-5-metil-heptanoil]-pirrolidin-2-il]-fenetilkarbamoil-etil-szulfanil}-etil-észter.

14. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése metil-csoport;  $R^3$  jelentése hidrogénatom és n értéke 1.

15. A 14. igénypont szerinti alábbi vegyület:

N-[1-({szekunder-butil-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid.

16. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése metil-csoport;  $R^3$  jelentése hidrogénatom és n értéke 2.

17. A 16. igénypont szerinti alábbi vegyület:

N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$  jelentése metil-csoport;  $R^2$  és  $R^3$  jelentése hidrogénatom és n értéke 0.

19. A 18. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

a) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;



- b) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilkarbamoil-1-fenilszulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- c) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- d) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- e) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-izopropilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid; és
- f) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetilkarbamoil-1-(2-metil-propán-2-szulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- g) N-(1-{[1-szekunder-butyl-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- h) N-(1-{[1-szekunder-butyl-4-(2-{1-tercier-butilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramid.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$  jelentése metil-csoport;  $R^2$  és  $R^3$  jelentése hidrogénatom és n értéke 2.

21. A 20. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

- a) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-etánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;
- b) N-[1-({4-[2-(1-benzolszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid;

c) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-metánszulfonil-2-fenetilkarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramid; és

d) N-{1-[(1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetilkarbamoil-1-(propán-2-szulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-metil-amino-butiramid.

22. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$  és  $R^3$  jelentése metil-csoport;  $R^2$  jelentése hidrogénatom és n értéke 0.

23. A 22. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

a) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramid; és

b) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramid.

24. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése metil-csoport és n értéke 0.

25. A 24. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

a) N-[1-({1-szekunder-butyl-2-metoxi-4-[2-(1-metilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

b) N-[1-({1-szekunder-butyl-4-[2-(1-tercier-butilszulfanil-2-fenetilkarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

c) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

d) N-{1-[(1-szekunder-butyl-4-{2-[1-(4-hidroxi-fenilszulfanil)-1-fenetilkarbamoil-

- propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- e) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil]-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- f) N-{1-[(1-szekunder-butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenilszulfanil)-2-fenetilkarbamoil]-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-karbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- g) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-tercier-butilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- h) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-tercier-butilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- i) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-tercier-butilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- j) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- k) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- l) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-metilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- m) N-(1-{[1-szekunder-butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-1-pentilszulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- n) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(2-{[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-karbamoil}-1-metilszulfanil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;

- o) N-[1-({1-szekunder-butil-4-[2-(1-etilszulfanil-2-{[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-karbamoil}-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- p) N-(1-{{1-szekunder-butil-4-(2-{1-etilszulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilkarbamoil]-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-karbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramid;
- q) etil-karbaminsav-3-(2-{3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-metil-3-metilszulfanil-propionilamino}-etil)-fenil-észter.
26. Az 1. igénypont szerinti (I-1) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik (mely képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és n jelentése az 1-25. igénypontok bármelyikben megadott).
27. Gyógyászati készítmény, amely valamely az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaz.
28. A 27. igénypont szerinti, orális vagy parenterális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmény.
29. Az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása gyógyszerek előállítására.
30. Az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása sejtburjánzásos rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására.
31. Az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása rák kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására.
32. Eljárás sejtburjánzásos rendellenesség kezelésére, *azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegek gyógyászatilag hatékony mennyiségben, valamely, az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet adunk be.*

33. A 32. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* sejtburjánzásos rendellenességként rákot kezelünk.
34. A 32. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* rákként valamely szolid tumort kezelünk.
35. A 32. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* rákként colorektális rákot, tüdőrákot, emlőrákot, gyomorrákot, méhnyakrákot vagy hólyagrákot kezelünk.
36. Eljárás az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy* valamely (II) általános képletű savat (mely képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése az 1-26. igénypontok bármelyikében megadott) valamely (III) általános képletű vegyülettel kondenzálunk (mely képletben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $n$  jelentése az 1-26. igénypontok bármelyikében megadott).
37. Eljárás az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve, hogy* valamely (IV) általános képletű savat (mely képletben  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport és  $R^6$  jelentése védőcsoport) valamely (III) általános képletű vegyülettel (mely képletben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $n$  jelentése a 36. igénypontban megadott) kondenzálószer jelenlétében kondenzálunk, majd adott esetben a jelenlevő védőcsoportot vagy védőcsoportokat eltávolítjuk és/vagy a kapott vegyületet gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítjuk.
38. (III) általános képletű vegyületek (mely képletben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  és  $n$  jelentése a 36. igénypontban megadott).
39. Az 1-26. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, a gyógyászatban történő felhasználásra.
40. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik  
[mely képletben  
 $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-

- csoport;
- $R^4$  jelentése hidrogénatom;
- adott esetben egy-három hidroxil-, alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, alkil-karboniloxi-, karbamoiloxi- és/vagy halogén-helyettesítőt hordozó alkil-csoport;
- alkenil-csoport;
- alkinil-csoport;
- 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport;
- adott esetben egy-három halogénatommal, alkoxi-karbonil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino- és/vagy benzil-csoporttal helyettesített aril-csoport;
- aralkil-csoport, amelynek aril-része adott esetben egy-három halogén-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino- és/vagy benzil-helyettesítőt hordoz; vagy
- heterociklikus-alkil-csoport;
- $R^5$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport;
- hidroxilcsoport;
- adott esetben fenil- vagy benzil-csoporttal helyettesített 3-7 szénatomos cikloalkil-amino-csoport;
- arilamino-csoport;
- 1-4 szénatomos alkilén-csoportot és adott esetben egy-három halogénatommal, alkoxi-karbonil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, karbamoiloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilamino-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino- és/vagy benzil-csoporttal helyettesített aril-csoportot tartalmazó aralkilamino-csoport;
- 1-4 szénatomos alkoxi-csoport;
- benzidrazino-csoport;
- adott esetben egy-három benzil-, benzidril-, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, alkil-karba-



moiloxi-, amino-, mono- vagy dialkilamino-, acilamino-, alkoxi-karbonilamino-, fenil- és/vagy halogén-helyettesítőt hordozó heterociklikus-csoport;

heterociklikus-amino-csoport;

adott esetben egy-három benzil-, benzhidril-, alkil-, hidroxil-, alkoxil-, alkil-karba- moiloxi-, amino-, dialkilamino-, acilamino-, alkoxi-karbonilamino- és/vagy halogén-he- lyettesítőt hordozó heterocikloalkilamino-csoport;

aralkoxi- vagy aralkil-csoport, amely csoportok adott esetben egy-három halogén- atommal, alkoxi-karbonil-, szulfamoil-, alkil-karboniloxi-, ciano-, mono- vagy dialkilami- no-, alkil-, alkoxi-, fenil-, fenoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkil-tio-, hidroxil-, alkil-karbonilamino-, heterociklikus-, 1,3-dioxolil-, 1,4-dioxolil-, amino-, aminoszulfonil- és/vagy benzil-csoporttal helyettesítve lehetnek; és

n értéke 0, 1 vagy 2].

41. Új vegyületek, új gyógyászati készítmények, eljárások és módszerek, valamint a vegyületek felhasználása, lényegében, ahogy a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre került.

A bejelentő helyett  
a meghatalmazott:

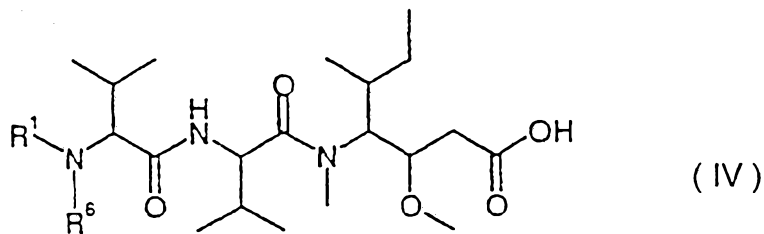
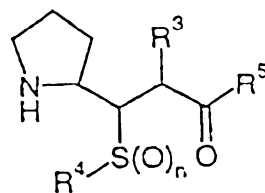
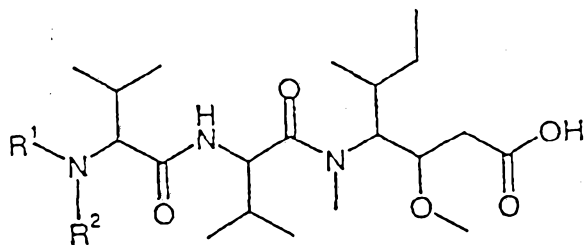
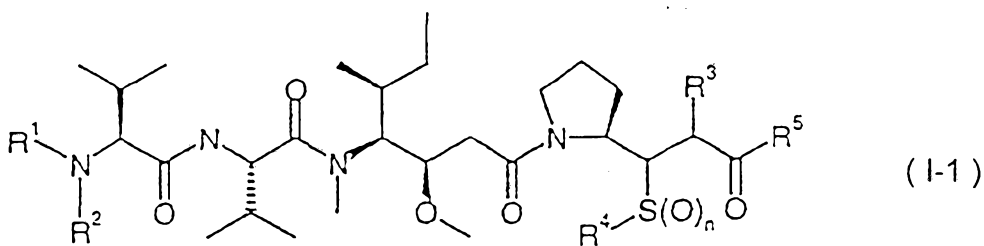
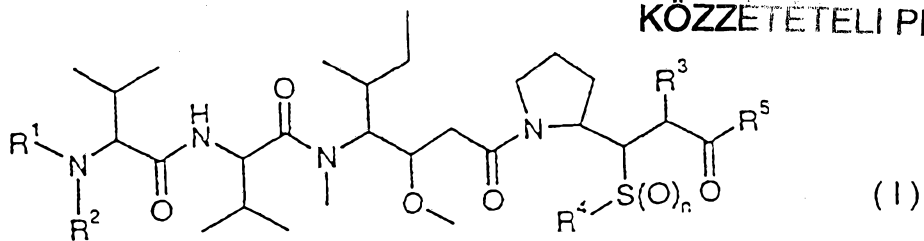
Dr. Jelskovszky György  
1093 Budapest, Mátyásföld u. 24  
Tel: 218-1481 Fax: 218-4506

2 oldal rapzol

2007.09.28.

PK

KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY



1. reakciósema

KÖZZÉTÉTELI PELDÁNY

