(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110325509 B
(45)授权公告日 2024.02.02

(21)申请号 201780067547.5

(22)申请日 2017.10.30

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110325509 A

(43)申请公布日 2019.10.11

(30)优先权数据
10-2016-0142266 2016.10.28 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.29

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2017/012108 2017.10.30

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/080269 KO 2018.05.03

(73)专利权人 阿米蒂比奥有限公司
地址 韩国首尔

(72)发明人 朴起德 潘镛善 李钟胜 李炅泰 裴爱宁 严瑟基 姜用求 朴永玄 金仕源 张博科 崔志元

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
专利代理师 康艳青 姚开丽

(51)Int.Cl.
C07C 237/20(2006.01)
C07D 207/06(2006.01)
A61K 31/198(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)

(56)对比文件
WO 2015060378 A1,2015.04.30
WO 2005033079 A1,2005.04.14
KR 20130129203 A,2013.11.27
CN 104854086 A,2015.08.19
Liu, Kevin K.-C.等.Orally active and brain permeable proline amides as highly selective 5HT2c agonists for the treatment of obesity.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2010,第20卷(第7期),第2365-2369页.
Liu, Kevin K.-C.等.Orally active and brain permeable proline amides as highly selective 5HT2c agonists for the treatment of obesity.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2010,第20卷(第7期),第2365-2369页.
/.ACS REGISTRY DATABASE.《STN》.2016,
/.ACS REGISTRY DATABASE.《STN》.2016,

审查员 吴伊璠

权利要求书6页 说明书26页 附图3页

(54)发明名称

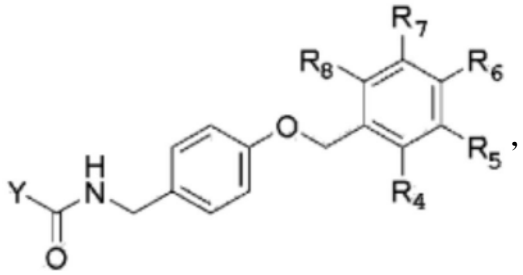
丙氨酸及脯氨酸氨基酸的功能性衍生物化合物及包含其的药学组合物

(57)摘要

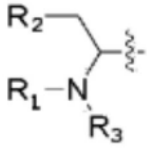
本发明涉及新型丙氨酸及脯氨酸氨基酸的功能性衍生物。本发明化合物确认为具有非常优秀的抗真菌或杀真菌效果。并且,确认与以往的抗真菌制剂联用给药时可获得协同效应。不仅如此,本发明化合物对广泛的真菌具有活性。因此,本发明化合物可广泛利用于需要对人体感染性真菌及动物感染性真菌以及植物致病性真菌进行抗真菌或杀真菌制剂处理的领域。

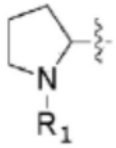
CN 110325509 B

1.一种苄氧基苄胺氨基酸衍生物和/或其盐,其特征在于,上述苄氧基苄胺氨基酸衍生物由以下化学式1表示,

化学式1:,

在上述化学式1中,R_4、R_5、R_6、R_7及R_8相同或不同,分别独立地选自氢、C_{1-7}烷基、卤素、卤代C_{1-7}烷基,Y选自以下化学式2或化学式3,

化学式2:,

化学式3:,

R_1及R_3相同或不同,分别独立地为氢或C_{1-7}烷基,R_2为C_{1-7}烷基,条件是,如果化学式2中的R_1和R_3为氢且R_2为C_{1-7}烷基,则化学式1中的R_5或R_7不是氟;条件是,如果化学式2中的R_1或R_3中任一个为氢且R_2为C_{1-7}烷基,则化学式1中的R_4至R_8中至少一个不是氢,并且条件是,如果化学式3中的R_1是氢,则化学式1中的R_4至R_8中至少一个不是氢,并且R_5或R_7既不是氟也不是甲基。

2.根据权利要求1所述的苄氧基苄胺氨基酸衍生物和/或其盐,其特征在于,上述C_{1-7}烷基为直链状或支链状。

3.根据权利要求1所述的苄氧基苄胺氨基酸衍生物和/或其盐,其特征在于,

由上述化学式1表示的化合物为选自由

(R)/(S)-1-((4-((2-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物17);

(R)/(S)-1-((4-((4-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物19);

(R)/(S)-1-氧代-1-((4-((2-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物20);

(R)/(S)-1-氧代-1-((4-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物21);

(R)/(S)-1-氧代-1-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物22);

(R)/(S)-1-((4-((3-(氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物23);

(R)/(S)-1-((4-((4-(氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物24);

(R)/(S)-1-((4-((4-(三氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物26);

(R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物27)；

(R)/(S)-N-(4-((3-氯苄基)氧基)苄基)-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物28)；

(R)/(S)-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物29)；

(R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物30)；

(R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物31)；

(R)/(S)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物40)；

(R)/(S)-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物41)；

(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((3-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物42)；

(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物43)；

(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物44)；

(R)/(S)-1-((4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物57)；

(R)/(S)-1-((4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物58)；

(R)/(S)-2-(二甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物59)；

(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)-2-(二甲基氨基)丁酰胺(化合物60)；

(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)-2-(二甲基氨基)丁酰胺(化合物61)；

(R)/(S)-2-(乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物62)；

(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(乙基氨基)丁酰胺(化合物63)；

(R)/(S)-2-(乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物64)；

(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(乙基氨基)戊酰胺(化合物65)；

(R)/(S)-2-(二乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物66)；

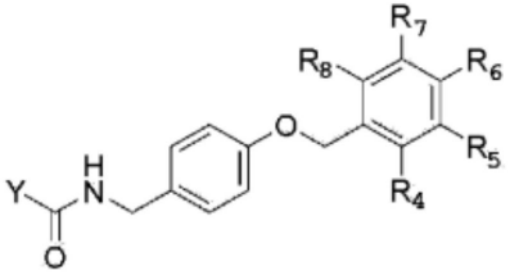
(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(二乙基氨基)丁酰胺(化合物67)；

(R)/(S)-2-(二乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物68)；

以及(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(二乙基氨基)戊酰胺(化合物69)组成的组中的一种或其R构型和S构型的外消旋体混合物。

4.一种用于预防或治疗真菌病的药物组合物,其特征在于,包含由以下化学式1表示的苄氧基苄胺氨基酸衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分,

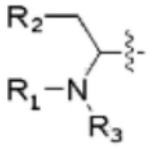
化学式1：

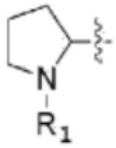


,

在上述化学式1中,R_4、R_5、R_6、R_7及R_8相同或不同,分别独立地选自氢、C_{1-7}烷基、卤素、卤

代C_{1-7}烷基,Y选自以下化学式2或化学式3,

化学式2:,

化学式3:,

R_1及R_3相同或不同,分别独立地为氢或C_{1-7}烷基,R_2为C_{1-7}烷基,条件是,如果化学式2中的R_1和R_3为氢且R_2为-CH_3,则化学式1中的R_5或R_7不是氟;并且条件是,如果化学式3中的R_1是氢,则化学式1中的R_4至R_8中至少一个不是氢,并且R_5或R_7不是氟。

5.根据权利要求4所述的药物组合物,其特征在于,上述药物组合物对选自念珠菌属、孢子丝菌属、马拉色菌属、隐球菌属、曲霉属、卡氏肺孢子菌及毛霉属菌中的菌具有抗菌活性。

6.根据权利要求4所述的药物组合物,其特征在于,上述真菌病选自脑膜炎、由脑膜炎引起的脑炎、皮肤念珠菌病、粘膜念珠菌病、内脏念珠菌病、尿道念珠菌病、念珠菌性心内膜炎、口咽念珠菌病、念珠菌性内眼球炎、念珠菌败血症、毛癣菌、花斑癣、孢子丝菌病、真菌性脓肿、真菌性肉芽肿、化脓性肉芽肿、马杜拉真菌病、肺孢子虫性肺炎、全身性隐球菌病、皮肤粘膜隐球菌病、曲霉病、空洞、咳血、过敏、陈旧性肺结核、肺纤维化症、肺囊肿、慢性发烧、咳嗽、痰、血痰、顽癣、鹅口疮、真菌感染性痴呆及接合菌病。

7.根据权利要求4所述的药物组合物,其特征在于,由上述化学式1表示的化合物为选自由

(R)/(S)-1-((4-((2-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物17);

(R)/(S)-1-((4-((4-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物19);

(R)/(S)-1-氧代-1-((4-((2-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物20);

(R)/(S)-1-氧代-1-((4-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物21);

(R)/(S)-1-氧代-1-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物22);

(R)/(S)-1-((4-((3-(氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物23);

(R)/(S)-1-((4-((4-(氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物24);

(R)/(S)-1-((4-((4-(三氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物26);

(R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物27);

(R)/(S)-N-(4-((3-氯苄基)氧基)苄基)-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物28);

(R)/(S)-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物29);

(R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物30);

(R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物31);

(R)/(S)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物40)；

(R)/(S)-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物41)；(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((3-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物42)；

(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物43)；

(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物44)；

(R)/(S)-1-((4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物57)；

(R)/(S)-1-((4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物58)；

(R)/(S)-2-(二甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物59)；

(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)-2-(二甲基氨基)丁酰胺(化合物60)；

(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)-2-(二甲基氨基)丁酰胺(化合物61)；

(R)/(S)-2-(乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物62)；

(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(乙基氨基)丁酰胺(化合物63)；

(R)/(S)-2-(乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物64)；

(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(乙基氨基)戊酰胺(化合物65)；

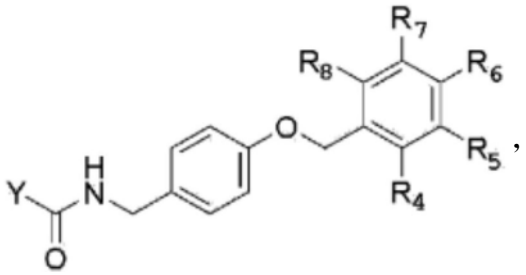
(R)/(S)-2-(二乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物66)；

(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(二乙基氨基)丁酰胺(化合物67)；

(R)/(S)-2-(二乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物68)；以及

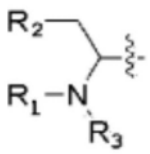
(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(二乙基氨基)戊酰胺(化合物69)组成的组中的一种或其R构型和S构型的外消旋体混合物。

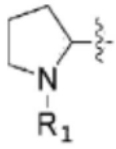
8.一种用于预防或治疗动物致病性真菌感染的药物组合物，其特征在于，包含由以下化学式1表示的苄氧基苄胺氨基酸衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分，

化学式1：

，

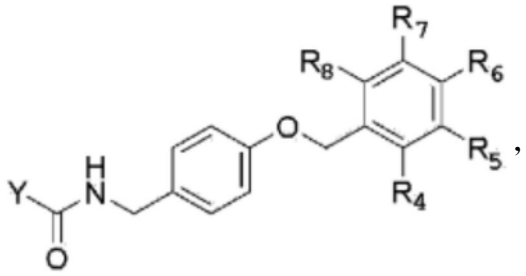
在上述化学式1中，R_4、R_5、R_6、R_7及R_8相同或不同，分别独立地选自氢、C_{1-7}烷基、卤素、卤代C_{1-7}烷基，Y选自以下化学式2或化学式3，

化学式2：

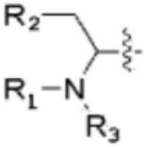
化学式3：

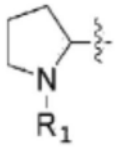
R_1及R_3相同或不同，分别独立地为氢或C_{1-7}烷基，R_2为C_{1-7}烷基，条件是，如果化学式2中的R_1和R_3为氢且R_2为$-CH_3$，则化学式1中的R_5或R_7不是氟；并且条件是，如果化学式3中的R_1是氢，则化学式1中的R_4至R_8中至少一个不是氢，并且R_5或R_7不是氟。

9.一种用于预防或治疗植物致病性真菌感染的药物组合物，其特征在于，包含由以下化学式1表示的苄氧基苄胺氨基酸衍生物或其药学上可接受的盐作为有效成分，

化学式1：，

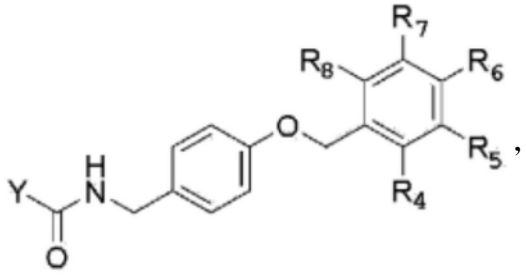
在上述化学式1中，R_4、R_5、R_6、R_7及R_8相同或不同，分别独立地选自氢、C_{1-7}烷基、卤素、卤代C_{1-7}烷基，Y选自以下化学式2或化学式3，

化学式2：，

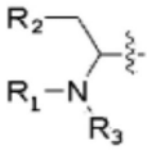
化学式3：，

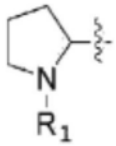
R_1及R_3相同或不同，分别独立地为氢或C_{1-7}烷基，R_2为C_{1-7}烷基，条件是，如果化学式2中的R_1和R_3为氢且R_2为$-CH_3$，则化学式1中的R_5或R_7不是氟；并且条件是，如果化学式3中的R_1是氢，则化学式1中的R_4至R_8中至少一个不是氢，并且R_5或R_7不是氟。

10.一种化妆品组合物或人体清洁用组合物，其特征在于，包含由以下化学式1表示的苄氧基苄胺氨基酸衍生物或其药学上可接受的盐，

化学式1：，

在上述化学式1中，R_4、R_5、R_6、R_7及R_8相同或不同，分别独立地选自氢、C_{1-7}烷基、卤素、卤代C_{1-7}烷基，Y选自以下化学式2或化学式3，

化学式2：，

化学式3：，

R_1及R_3相同或不同，分别独立地为氢或C_{1-7}烷基，R_2为C_{1-7}烷基，条件是，如果化学式2中的R_1和R_3为氢且R_2为$-CH_3$，则化学式1中的R_5或R_7不是氟；并且条件是，如果化学式3中的R_1是氢，则化学式1中的R_4至R_8中至少一个不是氢，并且R_5或R_7不是氟。

丙氨酸及脯氨酸氨基酸的功能性衍生物化合物及包含其的药学组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有氨基酸作为官能团的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物及包含其作为有效成分的抗真菌用药学组合物。

背景技术

[0002] 在过去,真菌感染导致许多局部感染,如汗泡状白癣、顽癣、鹅口疮,全身性真菌感染很少发生,但是最近频繁发生,在所有医院内感染中占第四。人体的真菌感染疾病大致可分为皮肤疾病和全身性疾病,其中成问题的疾病是全身性真菌感染。在过去20年中,尽管医疗技术发展,但真菌感染依然处于增加趋势。

[0003] 据报告,真菌感染疾病在因过量使用广泛的抗细菌剂、器官移植、长期给药抗癌剂、老化及艾滋病(AIDS)等导致体内免疫功能下降,或者因诸如导尿管(catheter)或假肢装置之类的手术导致免疫功能下降的患者中经常发生(Beck-Sague,C.M.et al.J.Infect.Dis.,167,1247-1251,1993;Diamond,R.D.,Rev.Infect.Dis.,13,480-486,1991)。

[0004] 并且,全身性真菌感染正在迅速增加,约40%的因感染症住院的患者死于霉菌疾病,据报告作为代表性的机会性感染菌有白念珠菌(Candida albicans)、光滑念珠菌(Candidaglabrata)、克鲁斯氏念珠菌(Candida krusei)及新型隐球菌(Cryptococcus neoformans)等(Strenberg,S.,Science,266,1632-1634,1994)。最近研究表明,在阿尔茨海默性痴呆患者大脑的各个不同部分中检测到真菌,真菌感染可能是引起阿尔茨海默性痴呆的原因(Pisa,D.et al.Scientific Reports,5:15015)。

[0005] 另一方面,新型隐球菌(Cryptococcus neoformans)是一种在免疫受损的群体中诱发脑膜炎的担子菌均质致病菌,已知全世界每年有60万名以上死于真菌感染性脑膜炎。但是,迄今为止,隐球菌病(cryptococcosis)治疗仅限于有限的治疗。

[0006] 迄今为止开发的抗真菌剂大致化学上可分为具有唑(azole)结构的抗真菌剂和二唑结构的抗真菌剂。作为唑类抗真菌剂的代表性药物有酮康唑(ketoconazole)、氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑(itraconazole)及伏立康唑(voriconazole)等,作为二唑类抗真菌剂的代表性药物有特比萘芬(terbinafine)、氟胞嘧啶(flucytosine)、两性霉素B(Amphotericin B)及卡泊芬净(caspofungin)等。

[0007] 具有唑结构的酮康唑、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和作为烯丙胺(allylamines)类的萘替芳、特比萘芬具有类似的作用机制。两类抗真菌剂起到抑制羊毛甾醇转化为作为真菌细胞膜的主要成分的麦角甾醇的过程中所需的酶的作用。唑类抗真菌剂抑制微粒体酶,烯丙胺类抗真菌剂通过抑制鲨烯环氧酶(epoxidase)来具有如上所述的效果。氟胞嘧啶(5-FC)是一种抑制核酸合成的代谢拮抗剂,通过非竞争性地拮抗真菌核糖核酸(RNA)的错误信号转到诱导及脱氧核糖核酸(DNA)合成来示出抗真菌作用,具有多烯(Polyenes)结构的两性霉素B与真菌细胞膜内部的麦角甾醇相结合诱发细胞膜的去极化,并形成孔来诱发

细胞内内含物的损失,从而示出抗真菌作用。作为棘白菌素(Echinocandins)类抗真菌剂的卡泊芬净具有可逆地抑制真菌细胞壁形成的作用,在作用于细胞壁方面,不同于如上所述的作用于细胞膜的抗真菌剂。

[0008] 由于将唑类药物长时间使用于肝功能下降患者时可导致肝炎死亡,因此在给药前必须进行肝功能检查。据报告,氟胞嘧啶具有剂量依赖性骨髓抑制作用、肝毒性并可发生小肠结肠炎,这些副作用在肾功能下降的情况下进一步增加,因此监测患者的肾功能是非常重要的。并且,禁用于孕妇。两性霉素B的代表性毒性是由肾动脉收缩引起的肾小球肾毒性,由于依赖于剂量,在终身累积剂量为4~5g以上的情况下,永久性肾功能受损发生率增加。并且,可能发生肾毒性,如由肾小管毒性引起的钾、锰、碳酸氢盐的过度损失及造血激素的生成下降。此外,急性反应可引起血栓性静脉炎、发冷、震颤、过呼吸等症状。如上所述,以前开发的多种抗真菌剂根据种类具有各种副作用,因此需要开发既可减少这种副作用又能增进抗真菌效果的新治疗剂。

发明内容

[0009] 技术问题

[0010] 本发明目的在于,提供新型苄氧基苄氨基氨基酸衍生物、其盐和/或溶剂化物。

[0011] 本发明的再一目的在于,提供包含本发明的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物、其盐和/或溶剂化物作为有效成分的抗真菌用药物组合物。

[0012] 本发明的另一目的在于,提供包含本发明的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物、其盐和/或溶剂化物作为有效成分的抗真菌用农药制剂。

[0013] 本发明的还一目的在于,提供包含本发明的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物、其盐和/或溶剂化物作为有效成分的动物用抗真菌制剂。

[0014] 本发明的又一目的在于,提供包含本发明的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物、其盐和/或溶剂化物的抗真菌组合物。

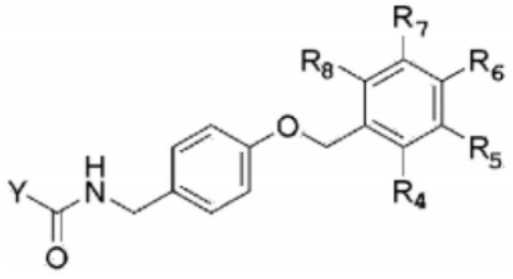
[0015] 本发明的又一目的在于,提供包含本发明苄氧基苄胺氨基酸衍生物、其盐和/或溶剂化物的人体清洁用组合物、化妆品组合物或洗发水组合物。

[0016] 并且,本发明的目的在于,提供用于制备本发明的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物的方法。

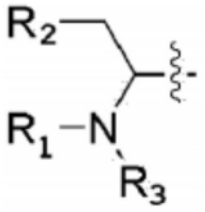
[0017] 解决问题的方案

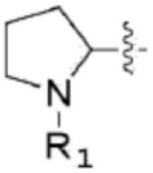
[0018] 为了实现如上所述的目的,本发明提供由以下化学式1表示的苄氧基苄胺氨基酸衍生物、其药学上可接受的盐、和/或溶剂化物。

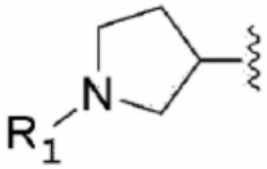
[0019] 化学式1:



[0020] 在上述化学式1中,R_4、R_5、R_6、R_7及R_8相同或不同,分别独立地选自氢、C_{1-7}烷基、羟基、卤素、卤代C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及卤代C_{1-7}烷氧基,Y选自以下化学式2至化学式4,

[0021] 化学式2：

[0022] 化学式3：

[0023] 化学式4：

[0024] R_1及R_3相同或不同，分别独立地为氢或C_{1-7}烷基，R_2为C_{1-7}烷基，条件是，如果化学式2中的R_1和R_3为氢且R_2为C_{1-7}烷基，则化学式1中的R_5或R_7不是氟；条件是，如果化学式2中的R_1或R_3中任一个为氢且R_2为C_{1-7}烷基，则化学式1中的R_4至R_8中任一个都不是氢，并且条件是，如果化学式3中的R_1是氢，则化学式1中的R_4至R_8中的任一个都不是氢，并且R_5或R_7既不是氟也不是甲基。

[0025] 在本发明中，上述卤素可选自氟、氯、溴及碘，上述C_{1-7}烷基可以为直链状、支链状或环状烷基，可选自甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基及辛基。

[0026] 上述C_{1-7}的烷氧基可选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基及辛氧基。

[0027] 上述卤代C_{1-7}烷基可选自二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、三氟丙基、三氟戊基、三氟己基及三氟庚基，上述卤代C_{1-7}烷氧基可选自二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、三氟丙氧基、三氟戊氧基、三氟己氧基及三氟庚氧基。

[0028] 根据本发明，在上述化学式1中，若R_4、R_5、R_6、R_7及R_8中的一种为C_{1-7}烷基、羟基、卤素、卤代C_{1-7}烷基、C_{1-7}烷氧基及卤代C_{1-7}烷氧基，则其他四个可以为氢。

[0029] 具体地，例如由上述化学式1表示的化合物可以为选自(R)/(S)-1-((4-((2-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物17)；(R)/(S)-1-((4-((3-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物18)；(R)/(S)-1-((4-((4-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物19)；(R)/(S)-1-氧代-1-((4-((2-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物20)；(R)/(S)-1-氧代-1-((4-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物21)；(R)/(S)-1-氧代-1-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物22)；(R)/(S)-1-((4-((3-(氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物23)；(R)/(S)-1-((4-((4-(氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物24)；(R)/(S)-1-((4-((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物25)；(R)/(S)-1-((4-((4-(三氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物26)；(R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄

基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物27);(R)/(S)-N-(4-((3-氯苄基)氧基)苄基)-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物28);(R)/(S)-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物29);(R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物30);(R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物31);(R)/(S)-2-((4-((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物34);(R)/(S)-2-((4-((4-氟苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物35);(R)/(S)-2-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物36);(R)/(S)-2-((4-((4-氯苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物37);(R)/(S)-N-(4-((3-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物38)(R)/(S)-N-(4-((4-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物39);(R)/(S)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物40);(R)/(S)-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物41);(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((3-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物42);(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物43);(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物44);(R)/(S)-3-((4((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物46);(R)/(S)-3-((4((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物47);(R)/(S)-3-((4((4-氯苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物48);(R)/(S)-2-((4-((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-氯化铵(化合物49);(R)/(S)-2-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-氯化铵(化合物50);(R)/(S)-2-((4-((4-氯苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-氯化铵(化合物51);(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((3-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-3-甲酰胺(化合物52);(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-3-甲酰胺(化合物53);(R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-3-甲酰胺(化合物54);(R)/(S)-(1-((4-((3,4-氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物55);(R)/(S)-(1-氧代-1-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物56);(R)/(S)-1-((4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物57);(R)/(S)-1-((4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物58);(R)/(S)-2-(二甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物59);(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)-2-(二甲基氨基)丁酰胺(化合物60);(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)-2-(二甲基氨基)丁酰胺(化合物61);(R)/(S)-2-(乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物62);(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(乙基氨基)丁酰胺(化合物63);(R)/(S)-2-(乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物64);(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(乙基氨基)戊酰胺(化合物65);(R)/(S)-2-(二乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物66);(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(二乙基氨基)丁酰胺(化合物67);(R)/(S)-2-(二乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物68);(R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(二乙基氨基)戊酰胺(化合物69)中的一种,也可以是R构型(R-form)和S构型(S-form)外消旋体混合体。

[0030] 在本发明中,上述药剂学上可接受的盐没有特别限制,只要是常用于本领域的即可,作为具体例可利用无机酸,如盐酸、溴酸、磺酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸,或者有机酸,如羧酸或磺酸来形成盐,但并不限定于此。

[0031] 并且,作为上述羧酸的种类可包括乙酸、马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、琥珀酸、丙酸、乙醇酸、硬脂酸及乳酸等,作为磺酸的种类可包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸及萘二磺酸等,但上述羧酸及磺酸的种类并不限定于上述化合物。

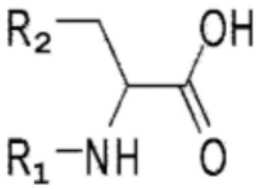
[0032] 根据本发明的由化学式1表示的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物有效作用于抑制或杀死真菌的生长。因此,包含由上述化学式1表示的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物作为有效成分的组合物可有用地用于预防或治疗真菌病的药物组合物。并且,可与制备成用于与现有的药物联用的药物组合物来利用。

[0033] 在本发明中,上述真菌病不受限制,只要是由真菌引起的疾病即可。例如,上述真菌是念珠菌属、스포르트리쿰속균、马拉色菌属、隐球菌属、曲霉属、卡氏肺孢子菌及毛霉属菌等,但并不限定于此。

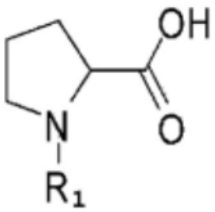
[0034] 在本发明中,上述真菌病可以为由念珠菌属、스포르트리쿰속균、马拉色菌属、隐球菌属、曲霉属、卡氏肺孢子菌或毛霉属菌引起的疾病,具体地,例如,脑膜炎、皮肤念珠菌病、粘膜念珠菌病、内脏念珠菌病、尿道念珠菌病、念珠菌性心内膜炎、口咽念珠菌病、念珠菌性内眼球炎、念珠菌败血症、毛癣菌、花斑癣、스포르트릭스증、真菌性脓肿、真菌性肉芽肿、化脓性肉芽肿、马杜拉真菌病、肺孢子虫性肺炎、全身性隐球菌病、皮肤粘膜隐球菌病、曲霉病、空洞、咳血、过敏、陈旧性肺结核、肺纤维化症、肺囊肿、慢性发烧、咳嗽、痰、血痰及接合菌病,但并不限定于此。

[0035] 本发明的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物可通过包括如下步骤的方法来制备:步骤1),利用保护基保护选自以下化学式5至化学式7中的氨基酸的胺基;步骤2),使上述胺基受保护的氨基酸与苄胺衍生物进行反应来制备氨基酸的胺基受保护基保护的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物;以及步骤3),去除胺保护基。

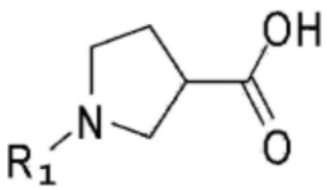
[0036] 化学式5:



[0037] 化学式6:



[0038] 化学式7:



[0039] 在上述化学式5至化学式7中,R_1为氢或C_{1-7}烷基,R_2为C_{1-7}烷基。

[0040] 首先,利用保护基保护选自下述化学式5至化学式7的氨基酸的胺基。上述胺保护基可以使用任何常用于胺保护的。

[0041] 然后,使胺基受保护的氨基酸与苄胺衍生物进行反应来制备氨基酸的胺基受保护基保护的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物。上述反应可通过1步骤或2步骤进行。在上述反应为1步骤的情况下,可使胺基受保护的氨基酸与苄氧基苄胺衍生物进行反应,在上述反应为2步骤的情况下,使胺基受保护的氨基酸与4-羟基苄胺进行反应来制备氨基酸的胺基受保护基保护的4-羟基苄氨基氨基酸衍生物后,可与苄基溴衍生物进行反应。

[0042] 胺保护基可利用常规的胺去除方法来去除,在本发明中利用过量盐酸处理。

[0043] 本发明的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物可以是氨基酸残基的胺的伯、仲或叔胺。在上述胺为伯、仲或叔胺的情况下,可通过烷基化反应来引入烷基。

[0044] 根据本发明,上述苄氧基苄氨基氨基酸衍生物或其药剂学上可接受的盐可通常与载体、辅助剂或稀释剂混合并通过常规的制剂化方法进行剂型化成适于口服给药或非口服给药的形态。

[0045] 作为上述载体、辅助剂或稀释剂可例举乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、木糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、淀粉、海藻酸盐、明胶、磷酸钙、硅酸钙、纤维素、甲基纤维素微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、水、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁及矿物油。

[0046] 并且,在进行制剂化的情况下,还可包含常规的填充剂、增量剂、结合剂、湿润剂、崩解剂、表面活性剂等,并且还可包含润滑剂,如硬脂酸镁,滑石等。

[0047] 在上述口服给药的情况下,可制备成片剂、胶囊剂、溶液、糖浆、悬浮剂等形态,在非口服给药的情况下,可制备成对腹腔、皮下、肌肉的注射剂或外用剂的形态。

[0048] 在本发明一实施例中,上述药物组合物用于抑制或杀死真菌的生长,以成人为基准,上述药物组合物内的化学式1的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物或其药剂学上可接受的盐的日有效给药量是0.01mg/天至1000mg/天,给药剂量可根据患者的年龄、体重、性别、给药形态、健康状态及疾病程度而不同,根据医生或药剂师的判断,可以每隔规定时间一天分一次或数次给药。

[0049] 发明的效果

[0050] 本发明的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物在ADME/Tox试验评价中具有优秀的药物性,同时抗真菌活性优秀,并且没有或可以大大缓解以往的在抗真菌剂中出现的副作用,如肝毒性、肾毒性、神经毒性、皮疹、水肿及骨髓抑制,因此可有用地用作对新型真菌感染疾病的治疗剂。

附图说明

[0051] 图1为比较本发明化合物对白念珠菌(Candida albicans SC5314,ATCC)、光滑念珠菌(Candidaglabrata BG2,ATCC)、新型隐球菌(Cryptococcus neoformans var.grubii H99,ATCC)及烟曲霉菌株的抑制活性与两性霉素B(AmpB)及(FCZ)。在图1中KDS1087为化合物22、KDS1090为化合物26、KDS1092为化合物29。在附图中从条形图的左侧开始是指KDS1087、KDS1090、KDS1092、两性霉素B及氟康唑。

[0052] 图2为比较对于各种烟曲霉菌株的本发明化合物22(1087)、化合物26(1090)及化合物28(1092)最低抑菌浓度(MIC)测试结果与两性霉素B(AMB)(示出平均值)。相对于两性

霉素B,本发明化合物具有更高的抑制活性。在附图中从条形图的左侧开始是指KDS1087、KDS1090、KDS1092及两性霉素B。

[0053] 图3为示出比较对于各种念珠菌菌株的本发明化合物22(1087)、化合物26(1090)及化合物28(1092)最低抑菌浓度测试结果的平均值。在附图中从条形图的左侧开始是指KDS1087、KDS1090及KDS1092。

[0054] 图4为对植物致病性真菌适用本发明化合物(化合物26)的结果,确认具有非常优秀的抑制活性的结果。

[0055] 图5为比较对本发明化合物的多种致病性真菌的抑制活性与丙环唑(propiconazole)、苯醚甲环唑(defenoconazole)及氟咯菌腈(fludioxonil)。

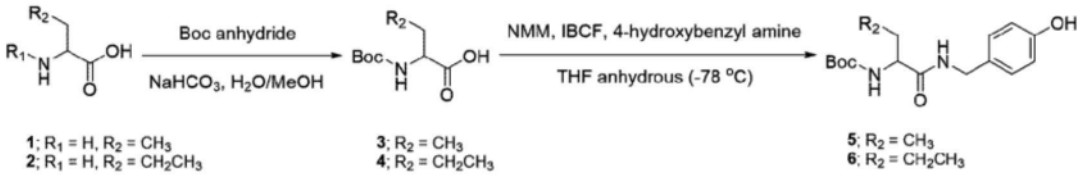
[0056] 图6为对本发明化合物在大蜡螟(Galleria mellonella)昆虫模型中的药物功效进行评价的结果。

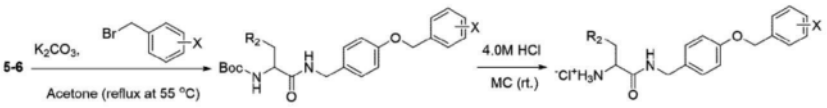
具体实施方式

[0057] 最佳实施方式

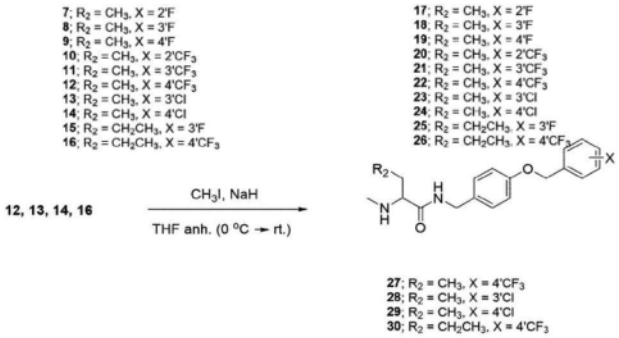
[0058] 用于制备本发明化合物的反应式如下。在下述反应式中未与英文字母一起使用的数字表示在本发明中制备的化合物编号。即,1表示化合物1:

[0059] 反应式1:



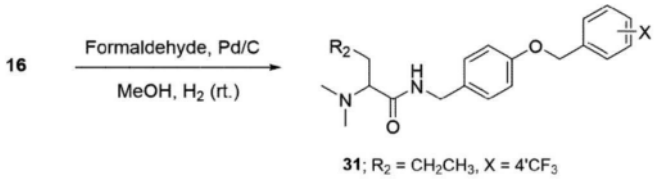


[0060]

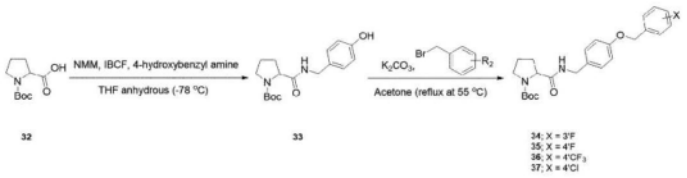


[0061] 反应式2:

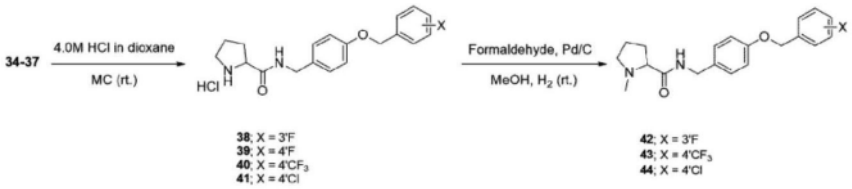
[0062]

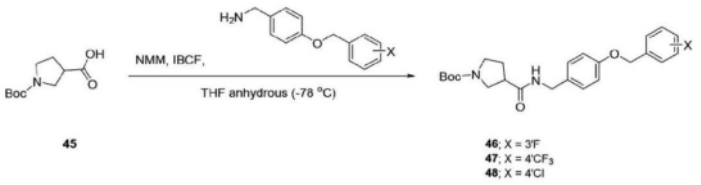


[0063] 反应式3:

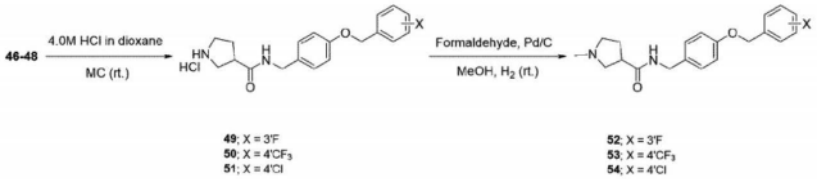
[0064] 

[0065] 反应式4：

[0066] 

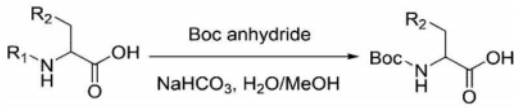
[0067] 

[0068] 反应式5：

[0069] 

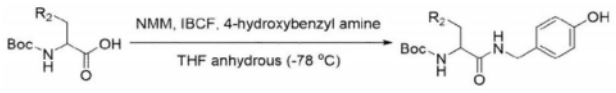
[0070] 用于制备本发明化合物的合成例如下：

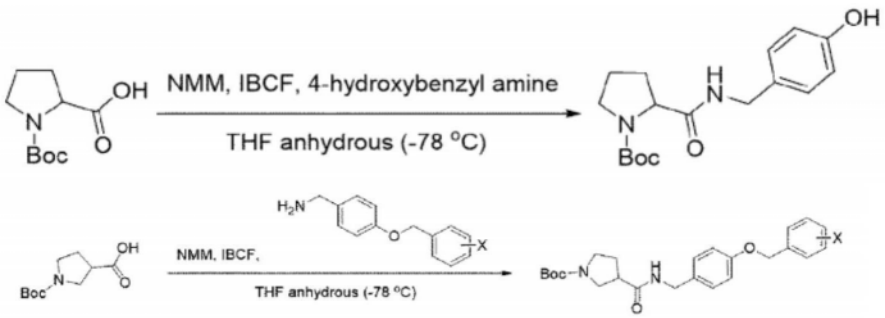
[0071] 合成例1:氨基酸胺基保护

[0072] 反应式6：

[0073] 将氨基酸(1.0当量)、二碳酸二叔丁酯(Boc anhydride)(1.5当量)、碳酸氢钠(1.5当量)溶于蒸馏水:甲醇＝1:1的混合溶剂中,并在常温下反应36～48小时。反应结束后,利用二乙醚清洗两次后,利用1.0M的盐酸将水层的pH调至2后,利用乙酸乙酯(EA)提取。获得的有机层使用干燥剂(硫酸钠)去除水分,并通过减压干燥得到作为目的化合物的胺基受保护基(Boc)保护的氨基酸。

[0074] 合成例2:4-羟基苄胺结合

[0075] 反应式7：

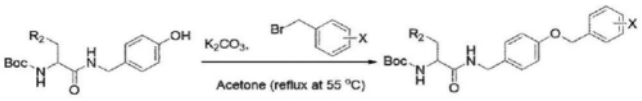
[0076] 

[0077] 在-78℃的低温下,向无水四氢呋喃中加入在上述合成例1中合成的化合物

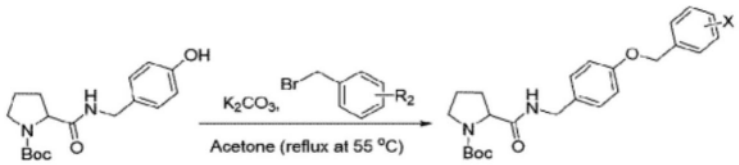
(0.1M)、N-甲基吗啉(NMM)(0.15M,1.5当量)搅拌5分钟后,再加入氯甲酸异丁酯(IBCF)(0.13M,1.3当量)搅拌5分钟,然后加入4-羟基苄胺衍生物(0.12M,1.2当量)搅拌5分钟。将上述反应混合物的温度升至常温后,搅拌30分钟至60分钟并确认反应进程。反应结束后,过滤及减压干燥混合物后,经硅胶柱色谱纯化。

[0078] 合成例3:苄基溴结合反应

[0079] 反应式8:



[0080]

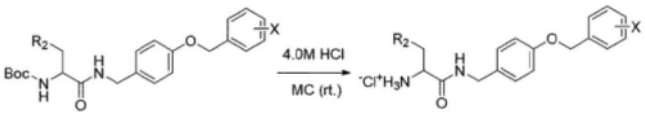


[0081] 将上述合成例2的化合物(1.0当量)、苄基溴(1.0-1.2当量)、碳酸钾(4.0当量)溶于丙酮后,在50~60℃的温度下回流4~12小时并确认反应进程。反应结束后,浓缩反应混合物,然后利用二氯甲烷提取,利用干燥剂(硫酸钠)去除残留在有机层的水分。浓缩所得的有机层后经硅胶柱色谱纯化。

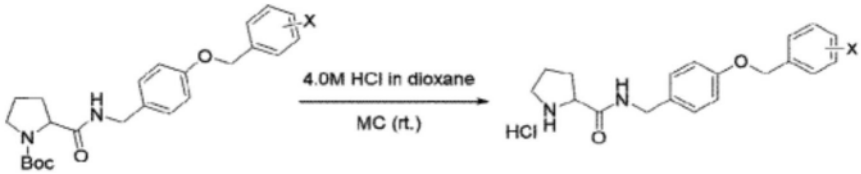
[0082] 合成例4:去除胺保护基

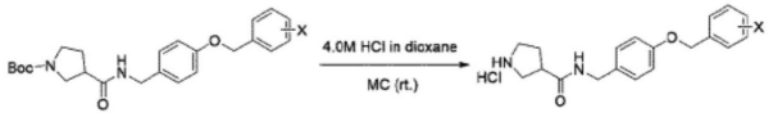
[0083] 将在上述合成例3中获得的化合物溶于二氯甲烷后,加入过量4.0M的盐酸(6~10当量)并在常温下进行搅拌。反应结束后,利用乙酸乙酯清洗生成的固体后,在真空状态下干燥并去除胺保护基(boc),从而获得目的的包含伯胺结构的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物。

[0084] 反应式9:



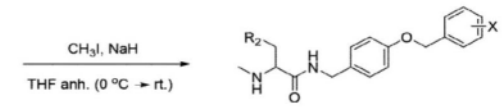
[0085]





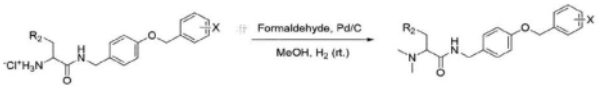
[0086] 合成例5.1:烷化1

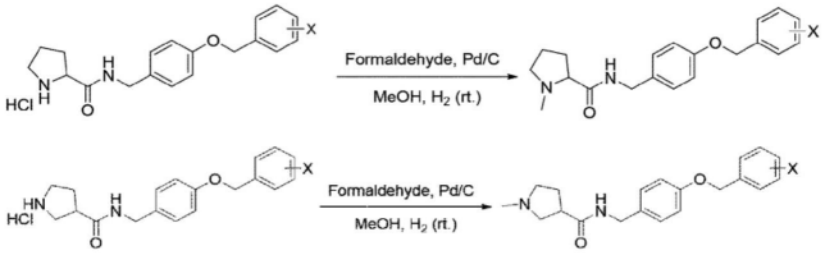
[0087] 反应式10:



[0088] 将氨基酸为伯胺结构的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物烷化,得到仲胺结构。具体地,将合成例4的化合物(1.0当量)及碘甲烷(10当量)溶于四氢呋喃后,在0℃的温度下逐渐滴加氢化钠(10当量)后,在常温下反应24小时。反应结束后,利用二氯甲烷提取反应混合物并用干燥剂(硫酸钠)去除水分后进行减压浓缩。得到的浓缩丸经硅胶柱色谱纯化。将纯化的化合物溶于二氯甲烷后,加入6.0~10.0当量的4.0M的盐酸并进行搅拌。反应结束后,减压浓缩,然后将浓缩物经硅胶柱色谱纯化得到包含仲胺结构的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物。

[0089] 合成例5.2:烷化2

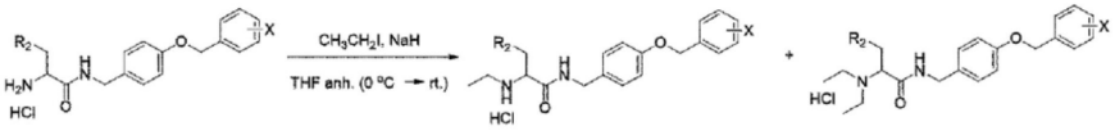
[0090] 反应式11：

[0091] 

[0092] 将基酸为伯胺结构的苄氧基苄氨基氨基酸衍生物烷化，得到叔胺结构。具体地，将合成例4的化合物(1.0当量)溶于甲醇后，依次加入甲醛(37％按重量计算(by weight solution))及10％的钯催化剂并在常温下反应18小时。反应后，利用寅式盐过滤去除催化剂后，减压增加过滤的滤液。利用甲醇/二乙醚重结晶反应混合物并获得目的化合物。

[0093] 合成例6：用于胺的乙基化和二乙基化的常规方法

[0094] 反应式12：

[0095] 

[0096] 将在上述合成例4中得到的化合物(1.0当量)和碘乙烷(0.9当量)溶于四氢呋喃溶液后，在0℃的温度下缓慢滴加氢化钠(10当量)。在室温下降反应物反应24小时。反应完成后，利用二甲基氯溶稀释并用蒸馏水清洗后，有机层用硫酸钠干燥水分并进行真空浓缩。获得的残留物通过使用硅胶的色谱分离及纯化。将纯化的产物溶于二甲基氯溶剂后，加入4.0M的盐酸(6.0～10.0当量)并在室温下搅拌后，进行真空浓缩。获得的残留物通过使用硅胶的色谱分离及纯化。

具体实施方式

[0097] 以下，例举优选实施例进一步详细说明本发明。但是，对于本技术领域的普通技术人员而言，这些实施例用于更具体说明本发明，本发明的范围并不限定于此是显而易见的。

[0098] 制备例

[0099] (R)/(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(化合物3)

[0100] 利用上述反应式6，通过反应化合物1(3.00g，29.1mmol)、二碳酸二叔丁酯(10.00mL，43.6mmol)、$NaHCO_3$(3.67g，43.6mmol)来合成白色粉状化合物3(5.89g，100％)：R_f＝0.50(二氯甲烷(DCM)19：甲醇(Methanol)1和几滴醋酸(few drops of acetic acid))；^1H NMR(DMSO-d_6，400MHz)12.40(C(O)OH)，7.02(d，J＝7.9Hz，NH)，3.74-3.82(m，$NHCHCH_2$)，1.50-1.73(m，CH_2CH_3)，1.38(s，Boc)，0.87(t，J＝7.4Hz，CH_2CH_3)。

[0101] (R)/(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊烷酸(化合物4)

[0102] 利用上述反应式6，使化合物2(3.00g，25.6mmol)、二碳酸二叔丁酯(8.82mL，38.4mmol)、$NaHCO_3$(3.24g，38.4mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物4(5.07g，91％)：R_f＝0.50(二氯甲烷19：甲醇1和几滴醋酸)；^{1}HNMR(DMSO-d_6，400MHz)12.38(C(O)OH)，7.03(d，J＝8.0Hz，NH)，3.81-3.89(m，$NHCHCH_2$)，1.47-1.64(m，CH_2CH_3)，1.38(s，Boc)，0.85(t，J＝7.4Hz，CH_2CH_3)。

[0103] (R)/(S)-(1-((4-羟基苄基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物5)

[0104] 利用上述反应式7,使化合物3(1.05g,5.2mmol)、N-甲基吗啉(0.85mL,7.8mmol)、氯甲酸异丁酯(0.85mL,6.6mmol)、4-羟基苄胺(4-hydroxybenzylamine)(0.76g,6.2mmol)进行反应来合成淡粉色粉末状化合物5(1.27g,80%):R_f=0.35(乙醇(EtOAc)1:正己烷(n-hexane)1);^{1}HNMR(DMSO-d_6,400MHz)9.27(s,Ar-OH),8.15(t,J=5.7Hz,C(O)NH),7.03(d,J=8.1Hz,ArH),6.67(d,J=8.0Hz,ArH),6.78(d,J=8.0Hz,Boc-NH),4.08-4.22(m,$NHCH_2$),3.79-3.87(m,$NHCHCH_2$),1.45-1.67(m,CH_2CH_3),1.38(s,Boc),0.82(t,J=7.3Hz,CH_2CH_3).

[0105] (R)/(S)-(1-((4-羟基苄基)氨基)-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物6)

[0106] 利用上述反应式7,使化合物4(4.50g,20.7mmol)、N-甲基吗啉(3.41mL,31.1mmol)、氯甲酸异丁酯(3.41mL,26.3mmol)、4-hydroxybenzylamine(3.06g,24.9mmol)进行反应来合成淡粉色粉末状化合物6(4.09g,61%):R_f=0.45(乙醇1:正己烷1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)9.27(s,Ar-OH),8.15(t,J=5.7Hz,Boc-NH),7.03(d,J=8.1Hz,ArH),6.67(d,J=8.0Hz,ArH),6.78(d,J=8.0Hz,C(O)NH),4.08-4.22(m,$NHCH_2$),3.79-3.87(m,$NHCHCH_2$),1.45-1.67(m,CH_2CH_3),1.38(s,Boc),0.82(t,J=7.3Hz,CH_2CH_3)。

[0107] (R)/(S)-(1-((4-((2-氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物7)

[0108] 利用上述反应式8,使化合物5(0.10g,0.3mmol)、n-2-氟苄基溴(0.07g,0.4mmol)、K_2CO_3(0.18g,1.3mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物7(0.11g,81%):R_f=0.60(乙醇1:正己烷1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.22(t,J=5.9Hz,C(O)NH),7.50-7.57(m,ArH),7.38-7.45(m,ArH),7.15-7.28(m,ArH),6.93-6.98(m,ArH),6.78-6.83(m,Boc-NH),5.11(s,OCH_2),4.14-4.27(m,$NHCH_2$),3.80-3.87(m,$NHCHCH_2$),1.46-1.67(m,CH_2CH_3),1.38(s,Boc),0.82(t,J=7.4Hz,CH_2CH_3)。

[0109] (R)/(S)-(1-((4-((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物8)

[0110] 利用上述反应式8,使化合物5(0.20g,1.0mmol)、3-氟苄基溴(0.27g,1.2mmol),K_2CO_3(0.55g,4.0mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物8(0.16g,39%):R_f=0.50(乙醇1:正己烷1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.21(t,J=5.8Hz,C(O)NH),7.39-7.47(m,ArH),7.23-7.29(m,ArH),7.11-7.20(m,ArH),6.91-6.97(m,ArH),6.80(d,J=8.0Hz,Boc-NH),5.11(s,OCH_2),4.13-4.27(m,$NHCH_2$),3.80-3.87(m,$NHCHCH_2$),1.45-1.67(m,CH_2CH_3),1.37(s,Boc),0.82(t,J=7.3Hz,CH_2CH_3)。

[0111] (R)/(S)-(1-((4-((4-氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物9)

[0112] 利用上述反应式8,使化合物5(0.20g,0.7mmol)、氟苄基溴(0.09g,0.7mmol)、K_2CO_3(0.36g,2.6mmol)来合成白色粉末状化合物9(0.24g,89%):R_f=0.63(乙醇1:正己烷1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.21(t,J=4.7Hz,C(O)NH),7.44-7.53(m,ArH),7.13-7.26(m,ArH),6.90-6.97(m,ArH),6.80(d,J=7.7Hz,Boc-NH),5.06(s,OCH_2),4.13-4.28(m,$NHCH_2$),3.79-3.89(m,$NHCHCH_2$),1.45-1.69(m,CH_2CH_3),1.37(s,Boc),0.82(t,J=7.0Hz,CH_2CH_3)。

[0113] (R)/(S)-(1-氧代-1-((4-((2-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁-2-基)氨基

甲酸叔丁酯(化合物10)

[0114] 利用上述反应式8,使化合物5(0.10g,0.3mmol)、2-(三氟甲基)苄基溴(0.08g,0.4mmol)、K_2CO_3(0.18g,1.3mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物10(0.13g,89%):R_f=0.63(乙醇1:正己烷1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.22(t,J=5.7Hz,C(O)NH),7.68-7.83(m,ArH),7.55-7.62(m,ArH),7.16-7.23(m,ArH),6.91-6.97(m,ArH),6.80(d,J=7.9Hz,Boc-NH),5.21(s,OCH_2),4.14-4.29(m,$NHCH_2$),3.80-3.88(m,$NHCHCH_2$),1.47-1.69(m,CH_2CH_3),1.37(s,Boc),0.82(t,J=7.2Hz,CH_2CH_3)。

[0115] (R)/(S)-(1-氧代-1-((4-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物11)

[0116] 利用上述反应式8,使化合物5(0.30g,1.0mmol)、3-(三氟甲基)苄基溴(0.17mL,1.1mmol)、K_2CO_3(0.54g,3.9mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物11(0.20g,44%):R_f=0.54(乙醇1:正己烷1)^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.22(t,J=5.7Hz,C(O)NH),7.57-7.82(m,ArH),7.11-7.21(m,ArH),6.90-6.99(m,ArH),6.80(d,J=8.1Hz,Boc-NH),5.20(s,OCH_2),4.14-4.28(m,$NHCH_2$),3.78-3.88(m,$NHCHCH_2$),1.44-1.68(m,CH_2CH_3),1.37(s,Boc),0.82(t,J=7.2Hz,CH_2CH_3)。

[0117] (R)/(S)-(1-氧代-1-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丙-2-基))氨基甲酸叔丁酯(化合物12)

[0118] 利用上述反应式8,使化合物5(0.30g,1.0mmol)、4-(三氟甲基)苄基溴(0.17mL,1.1mmol)、K_2CO_3(0.54g,3.9mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物12(0.44g,96%):R_f=0.24(乙醇1:正己烷1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.21(t,J=5.8Hz,C(O)NH),7.62-7.80(m,ArH),7.14-7.21(m,ArH),6.91-6.98(m,ArH),6.80(d,J=7.9Hz,Boc-NH),5.21(s,OCH_2),4.13-4.28(m,$NHCH_2$),3.80-3.87(m,$NHCHCH_2$),1.46-1.67(m,CH_2CH_3),1.37(s,Boc),0.82(t,J=7.3Hz,CH_2CH_3)。

[0119] (R)/(S)(1-((4-((3-氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物13)

[0120] 利用上述反应式8,使化合物5(0.30g,1.0mmol)、3-氯苄基溴(0.22g,1.1mmol)、K_2CO_3(0.54g,3.9mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物13(0.38g,89%):R_f=0.54(乙醇1:正己烷1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.21(t,J=5.9Hz,C(O)NH),7.48-7.51(m,ArH),7.35-7.45(m,ArH),7.15-7.19(m,ArH),6.91-6.96(m,ArH),6.80(d,J=8.1Hz,Boc-NH),5.21(s,OCH_2),4.13-4.27(m,$NHCH_2$),3.80-3.88(m,$NHCHCH_2$),1.45-1.67(m,CH_2CH_3),1.37(s,Boc),0.82(t,J=7.4Hz,CH_2CH_3)。

[0121] (R)/(S)-(1-((4-((4-氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物14)

[0122] 利用上述反应式8,使化合物5(0.20g,0.7mmol)、4-氯苄基溴(0.09mL,0.7mmol)、K_2CO_3(0.36g,2.6mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物(0.28g,100%):R_f=0.50(乙醇1:正己烷1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.21(t,J=5.9Hz,C(O)NH),7.42-7.52(m,ArH),7.13-7.20(m,ArH),6.90-6.95(m,ArH),6.80(d,J=8.0Hz,Boc-NH),5.08(s,OCH_2),4.13-4.27(m,$NHCH_2$),3.79-3.87(m,$NHCHCH_2$),1.45-1.68(m,CH_2CH_3),1.37(s,Boc),0.82(t,J=7.3Hz,CH_2CH_3)。

[0123] (R)/(S)-(1-((4-((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物15)

[0124] 利用上述反应式8,使化合物6(0.50g,1.6mmol)、3-氟苄基溴(0.31g,1.6mmol)、K_2CO_3(0.86g,6.2mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物(0.62g,92%):R_f=0.33(乙醇1:正己烷3);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.20(t,J=5.8Hz,C(O)NH),7.39-7.46(m,ArH),7.23-7.29(m,ArH),7.11-7.18(m,ArH),6.91-6.96(m,ArH),6.82(d,J=8.0Hz,Boc-NH),5.11(s,OCH_2),4.13-4.25(m,$NHCH_2$),3.86-3.94(m,$NHCHCH_2$),1.41-1.60(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.37(s,Boc),1.20-1.32(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.84(t,J=7.3Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0125] (R)/(S)-(1-氧代-1-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物16)

[0126] 利用上述反应式8,使化合物6(0.50g,1.6mmol)、4-(三氟甲基)苄基溴(0.39g,1.6mmol)、K_2CO_3(0.86g,6.2mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物(0.70g,94%):R_f=0.37(乙醇1:正己烷3);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.20(t,J=5.9Hz,C(O)NH),7.63-7.78(m,ArH),7.13-7.19(m,ArH),6.92-6.97(m,ArH),6.82(d,J=8.2Hz,Boc-NH),5.21(s,OCH_2),4.13-4.25(m,$NHCH_2$),3.86-3.94(m,$NHCHCH_2$),1.41-1.60(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.37(s,Boc),1.18-1.32(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.84(t,J=7.3Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0127] (R)/(S)-1-((4-((2-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物17)

[0128] 利用上述反应式9,使化合物7(0.09g,0.22mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(HCl in dioxane)(0.38mL,10.8mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物17(0.02g,22%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮(Acetone)1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.85(t,J=5.3Hz,C(O)NH),8.06(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.38-7.57(m,ArH),7.20-7.29(m,ArH),6.97-7.02(m,ArH),5.13(s,OCH_2),4.22-4.34(m,$NHCH_2$),3.66-3.72(m,NH_3CHCH_2),1.70-1.80(m,CH_2CH_3),0.87(t,J=7.5Hz,CH_2CH_3)。

[0129] (R)/(S)-1-((4-((3-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物18)

[0130] 利用上述反应式9,使化合物8(0.14g,0.36mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(0.63mL,18.0mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物18(0.10g,88%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.85(t,J=5.3Hz,C(O)NH),8.06(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.38-7.57(m,ArH),7.20-7.29(m,ArH),6.97-7.02(m,ArH),5.13(s,OCH_2),4.22-4.34(m,$NHCH_2$),3.66-3.72(m,NH_3CHCH_2),1.70-1.80(m,CH_2CH_3),0.87(t,J=7.5Hz,CH_2CH_3)。

[0131] (R)/(S)-1-((4-((4-(氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物19)

[0132] 利用上述反应式9,使化合物9(0.14g,0.36mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(0.63mL,18.0mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物19(0.10g,88%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.86(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.07(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.63-7.82(m,ArH),7.20-7.24(m,ArH),6.97-7.03(m,ArH),5.13(s,OCH_2),4.21-4.34(m,$NHCH_2$),3.66-3.72(m,NH_3CHCH_2),1.70-1.82(m,CH_2CH_3),0.86(t,J=7.5Hz,CH_2CH_3)。

[0133] (R)/(S)-1-氧代-1-((4-((2-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵

(化合物20)

[0134] 利用上述反应式9,使化合物10(0.10g,0.21mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(0.37mL,10.7mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物20(0.09g,99%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.88(t,J=5.6Hz,C(O)NH),8.15(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.69-7.83(m,ArH),7.56-7.62(m,ArH),7.22-7.27(m,ArH),6.96-7.02(m,ArH),5.22(s,OCH_2),4.22-4.34(m,$NHCH_2$),3.68-3.74(m,NH_3CHCH_2),1.72-1.81(m,CH_2CH_3),0.87(t,J=7.4Hz,CH_2CH_3)。

[0135] (R)/(S)-1-氧代-1-((4-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物21)

[0136] 利用上述反应式9,使化合物11(0.09g,0.19mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(0.33mL,9.7mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物21(0.07g,93%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.86(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.09(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.61-7.82(m,ArH),7.20-7.25(m,ArH),6.98-7.03(m,ArH),5.21(s,OCH_2),4.22-4.34(m,$NHCH_2$),3.67-3.72(m,NH_3CHCH_2),1.70-1.80(m,CH_2CH_3),0.86(t,J=7.5Hz,CH_2CH_3)。

[0137] (R)/(S)-1-氧代-1-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁烷-2-氯化铵(化合物22)

[0138] 利用上述反应式9,使化合物12(0.40g,0.86mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(1.49mL,42.8mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物22(0.33g,97%);R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.89(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.09(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.61-7.82(m,ArH),7.20-7.25(m,ArH),6.98-7.03(m,ArH),5.21(s,OCH_2),4.22-4.34(m,$NHCH_2$),3.67-3.72(m,NH_3CHCH_2),1.70-1.80(m,CH_2CH_3),0.86(t,J=7.5Hz,CH_2CH_3)。

[0139] (R)/(S)-1-((4-((3-(氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物23)

[0140] 利用上述反应式9,使化合物13(0.30g,0.7mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(1.20mL,34.7mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物23(0.25g,97%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.91(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.20(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.48-7.51(m,ArH),7.36-7.45(m,ArH),7.19-7.24(m,ArH),6.95-7.00(m,ArH),5.12(s,OCH_2),4.21-4.33(m,$NHCH_2$),3.69-3.74(m,NH_3CHCH_2),1.71-1.81(m,CH_2CH_3),0.86(t,J=7.5Hz,CH_2CH_3)。

[0141] (R)/(S)-1-((4-((4-(氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物24)

[0142] 利用上述反应式9,使化合物14(0.10g,0.2mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(0.40mL,11.5mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物24(0.08g,98%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.86(t,J=5.8Hz,C(O)NH),8.15(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.44-7.46(m,ArH),7.19-7.24(m,ArH),6.95-7.00(m,ArH),5.10(s,OCH_2),4.21-4.33(m,$NHCH_2$),3.67-3.73(m,NH_3CHCH_2),1.70-1.80(m,CH_2CH_3),0.86(t,J=7.5Hz,CH_2CH_3)。

[0143] (R)/(S)-1-((4-((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物25)

[0144] 利用上述反应式9,使化合物15(0.55g,1.3mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸

(2.22mL,64.0mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物25(0.43g,92%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.90(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.16(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.40-7.47(m,ArH),7.11-7.30(m,ArH),6.96-7.01(m,ArH),5.13(s,OCH_2),4.24-4.30(m,$NHCH_2$),3.71-3.77(m,NH_3CHCH_2),1.65-1.73(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.23-1.35(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.86(t,J=7.3Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0145] (R)/(S)-1-((4-((4-(三氟苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物26)

[0146] 利用上述反应式8,使化合物16(0.65g,1.4mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(2.34mL,67.5mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物26(0.39g,70%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.89(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.15(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.63-7.79(m,ArH),7.20-7.25(m,ArH),6.96-7.02(m,ArH),5.23(s,OCH_2),4.25-4.29(m,$NHCH_2$),3.71-3.77(m,NH_3CHCH_2),1.65-1.72(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.23-1.35(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.86(t,J=7.3Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0147] (R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物27)

[0148] 利用上述反应式10,使上述化合物12(0.40g,0.86mmol),NaH(10当量)、CH_3I(10当量)进行反应获得甲基化化合物后,利用4.0M的二氧六环中的盐酸(1.49mL,42.8mmol)去除Boc基团来合成化合物27(0.30g);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.89(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.09(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.61-7.82(m,ArH),7.20-7.25(m,ArH),6.98-7.03(m,ArH),5.18(s,OCH_2),4.22-4.34(m,$NHCH_2$),3.67-3.72(m,$NHCHCH_2$),2.39(s,$NHCH_3$),1.70-1.80(m,CH_2CH_3),0.86(t,J=7.5Hz,CH_2CH_3)。

[0149] (R)/(S)-N-(4-((3-氯苄基)氧基)苄基)-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物28)

[0150] 利用上述反应式10,使化合物13(1当量)、NaH(10当量),CH_3I(10当量)进行反应获得甲基化化合物后,利用4.0M的二氧六环中的盐酸(6当量)去除Boc基团来合成化合物28。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.92(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.19(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.40-7.49(m,ArH),7.11-7.32(m,ArH),6.96-7.03(m,ArH),5.14(s,OCH_2),4.24-4.31(m,$NHCH_2$),3.72-3.77(m,$NHCHCH_2$),2.38(s,$NHCH_3$),1.68-1.79(m,CH_2CH_3),0.87(t,J=7.3Hz,CH_2CH_3)。

[0151] (R)/(S)-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)-2-(甲基氨基)丁酰胺(化合物29)

[0152] 利用上述反应式10,使化合物14(1当量)、NaH(10当量),CH_3I(10当量)进行反应获得甲基化化合物后,利用4.0M的二氧六环中的盐酸(6当量)去除Boc基团来合成化合物29。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.88(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.07(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.62-7.81(m,ArH),7.21-7.26(m,ArH),6.97-7.04(m,ArH),5.13(s,OCH_2),4.22-4.31(m,$NHCH_2$),3.71-3.77(m,$NHCHCH_2$),2.40(s,$NHCH_3$),1.69-1.79(m,CH_2CH_3),0.88(t,J=7.3Hz,CH_2CH_3)。

[0153] (R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物30)

[0154] 利用上述反应式10,使化合物12(0.40g,0.86mmol)、NaH(10当量)、CH_3I(10当量)进行反应来获得甲基化化合物后,利用4.0M的二氧六环中的盐酸(1.49mL,42.8mmol)去除Boc基团来合成化合物27(0.30g);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.89(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.09(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.61-7.82(m,ArH),7.20-7.25(m,ArH),6.98-7.03(m,ArH),5.15(s,

OCH_2),4.22-4.34(m,$NHCH_2$),3.67-3.72(m,$NHCHCH_2$),2.39(s,$NHCH_3$),1.63-1.72(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.22-1.35(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.87(t,J=7.3Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0155] (R)/(S)-2-(甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物31)

[0156] 利用上述反应式11,化合物26(0.31g,0.7mmol)、三乙胺(0.10mL,0.7mmol)、甲醛(0.15mL)、钯催化剂(0.15g)进行反应来合成白色粉末状化合物31;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.22(t,J=539Hz,C(O)NH),7.63-7.79(m,ArH),7.17-7.22(m,ArH),6.94-6.99(m,ArH),5.21(s,OCH_2),4.19-4.24(m,$NHCH_2$),2.70-2.76(NCH),2.18(s,$N(CH_3)_2$),1.65-1.73(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.20-1.35(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.86(t,J=7.4Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0157] (R)/(S)-2-((4-((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物34)

[0158] 利用上述反应式11,化合物33(2.00g,9.3mmol)、3-氟苄基溴(2.63g,11.2mmol)、K_2CO_3(5.14g,37.2mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物34(3.91g,98%):R_f=0.27(乙醇1:正己烷5);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.27(t,J=5.8Hz,C(O)NH),7.35-7.50(m,ArH),7.20-7.30(m,ArH),7.10-7.20(m,ArH),6.93(d,J=7.8Hz,Boc-NH),5.12(s,OCH_2),4.00-4.30(m,NCH,$NHCH_2$),3.02-3.45($NCHCH_2CH_2CH_2$),1.70-2.15(m,$NCHCH_2CH_2CH_2$),1.30(s,Boc)。

[0159] (R)/(S)-2-((4-((4-氟苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物35)

[0160] 利用上述反应式11,使化合物33、氟苄基溴、K_2CO_3进行反应来合成白色粉末状化合物35;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.27(t,J=5.8Hz,C(O)NH),7.35-7.45(m,ArH),7.15-7.25(m,ArH),7.05-7.10(m,ArH),6.856.95(m,ArH),5.01(s,OCH_2),4.20-4.60(m,NCH,$NHCH_2$),2.10-2.50($NCHCH_2CH_2CH_2$),1.80-2.00(m,$NCHCH_2CH_2CH_2$),1.25(s,Boc)。

[0161] (R)/(S)-2-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物36)

[0162] 利用上述反应式11,使化合物33、4-(三氟甲基)苄基溴、K_2CO_3进行反应来合成白色粉末状化合物36;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.25(t,J=5.7Hz,C(O)NH),7.70-7.60(m,ArH),7.60-7.50(m,ArH),7.15-7.25(m,ArH),6.85-6.95(m,ArH),5.11(s,OCH_2),4.20-4.60(m,NCH,$NHCH_2$),2.10-2.40($NCHCH_2CH_2CH_2$),1.80-1.95(m,$NCHCH_2CH_2CH_2$),1.25(s,Boc)。

[0163] (R)/(S)-2-((4-((4-氯苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物37)

[0164] 利用上述反应式11,使化合物33、4-氯苄基溴、K_2CO_3进行反应来合成白色粉末状化合物37;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.28(t,J=5.9Hz,C(O)NH),7.70-7.60(m,ArH),7.60-7.50(m,ArH),7.15-7.25(m,ArH),6.85-6.95(m,ArH),5.11(s,OCH_2),4.20-4.60(m,NCH,$NHCH_2$),2.10-2.40($NCHCH_2CH_2CH_2$),1.80-1.95(m,$NCHCH_2CH_2CH_2$),1.27(s,Boc)。

[0165] (R)/(S)-N-(4-((3-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物38)

[0166] 利用上述反应式9,使化合物34(1.00g,2.3mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(7.32mL,233.0mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物38(0.77g,100%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.99(t,J=5.5Hz,C(O)NH),8.55(broad,NH2+Cl^-),

7.39-7.47(m,ArH),7.23-7.30(m,ArH),7.18-7.23(m,ArH),7.10-7.18(m,ArH),6.92-7.01(m,ArH),5.13(s,OCH_2),4.23-4.30(m,$NHCH_2$),4.11-4.19(m,NHCH),3.14-3.27(m,$NHCHCH_2CH_2CH_2$),2.24-2.34(m,$NHCHCH_2CHH'CH_2$),1.77-1.93(m,$NHCHCH_2CHH'CH_2$)。

[0167] (R)/(S)-N-(4-((4-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物39)

[0168] 利用上述反应式9,使化合物35(1.00g,2.3mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(4.05mL,117.0mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物39(0.84g,99%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)9.04(t,J=5.7Hz,C(O)NH),8.55(broad,$NH_2^+Cl^-$),7.46-7.53(m,ArH),7.18-7.26(m,ArH),6.95-7.01(m,ArH),5.08(s,OCH_2),4.25-4.31(m,$NHCH_2$),4.12-4.21(m,NHCH),3.13-3.29(m,$NHCHCH_2CHHCH_2$),2.25-2.35(m,$NHCHCH_2CHHCH_2$),1.77-1.94(m,$NHCHCH_2CHHCH_2$)。

[0169] (R)/(S)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物40)

[0170] 利用上述反应式9,使化合物36(1.00g,2.09mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(3.63mL,104.0mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物40(0.85g,98%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.98(t,J=5.8Hz,C(O)NH),8.56(broad,$NH_2^+Cl^-$),7.63-7.79(m,ArH),7.19-7.25(m,ArH),6.97-7.03(m,ArH),5.23(s,OCH_2),4.26-4.30(m,$NHCH_2$),4.12-4.18(m,NHCH),3.13-3.27(m,$NHCHCH_2CH_2CH_2$),2.23-2.35(m,$NHCHCH_2CHH'CH_2$),1.77-1.93(m,$NHCHCH_2CHH'CH_2$)。

[0171] (R)/(S)-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物41)

[0172] 利用上述反应式9,使化合物37(1.00g,2.09mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(3.63mL,104.0mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物41(0.85g,98%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.97(t,J=5.4Hz,C(O)NH),8.57(broad,$NH_2^+Cl^-$),7.40-7.48(m,ArH),7.20-7.29(m,ArH),7.18-7.23(m,ArH),7.08-7.18(m,ArH),6.95-7.05(m,ArH),5.11(s,OCH_2),4.20-4.31(m,$NHCH_2$),4.09-4.19(m,NHCH),3.14-3.27(m,$NHCHCH_2CH_2CH_2$),2.25-2.36(m,$NHCHCH_2CHH'CH_2$),1.70-1.83(m,$NHCHCH_2CHH'CH_2$)。

[0173] (R)/(S)-1-甲基-N-(4-((3-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物42)

[0174] 利用上述反应式11,使化合物38(0.31g,0.7mmol),甲醛(0.15mL),钯催化剂(0.15g)进行反应来合成白色粉末状化合物42;^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)7.57(t,J=5.2Hz,C(O)NH),7.36-7.43(m,ArH),7.17-7.28(m,ArH),7.01-7.08(m,ArH),6.95-7.00(m,ArH),5.05(s,OCH_2),4.33-4.37(m,$NHCH_2$),3.10-3.17(m,$NCHCHHCH_2CH_2$),2.85-2.91(m,$NCHCHHCH_2CH_2$),2.34(s,NCH_3),2.17-2.32(m,$NCHCH_2CH_2CH_2$),1.82-1.92(m,$NCHCH_2CH_2CH_2$),1.67-1.82(m,$NCHCH_2CH_2CH_2$)。

[0175] (R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物43)

[0176] 利用上述反应式11,使化合物40(0.31g,0.7mmol)、三乙胺(0.10mL,0.7mmol)、甲醛(0.15mL)、钯催化剂(0.15g)进行反应来合成白色粉末状化合物43;^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)7.62-7.67(m,ArH),7.52-7.62(t,J=5.4Hz,C(O)NH,m,ArH),7.18-7.23(m,ArH),6.90-6.96(m,ArH),5.12(s,OCH_2),4.33-4.45(m,$NHCH_2$),3.00-3.10(m,$NCHCH_2CH_2CH_2$),2.90-2.98(m,$NCHCHHCH_2CH_2$),2.37(s,NCH_3),2.30-2.40(m,$NCHCH_2CH_2CH_2$),2.18-2.30(m,

NCHCHHCH$_2$CH$_2$)。

[0177] (R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物44)

[0178] 利用上述反应式11,使化合物41(0.31g,0.7mmol)、甲醛(0.15mL)、钯催化剂(0.15g)进行反应来合成白色粉末状化合物44;^{1}H NMR(DMSO-d$_6$,400MHz)7.75(t,J=5.4Hz,C(O)NH),7.60-7.67(m,ArH),7.52-7.62(m,ArH),7.18-7.23(m,ArH),6.90-7.00(m,ArH),5.11(s,OCH$_2$),4.34-4.45(m,NHCH$_2$),3.00-3.09(m,NCHCH$_2$CH$_2$CH$_2$),2.90-2.99(m,NCHCHHCH$_2$CH$_2$),2.35(s,NCH$_3$),2.28-2.40(m,NCHCH$_2$CH$_2$CH$_2$),2.18-2.30(m,NCHCHHCH$_2$CH$_2$)。

[0179] (R)/(S)-3-((4((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物46)

[0180] 利用上述反应式7,使化合物45(1.00g,4.6mmol)、N-甲基吗啉(0.77mL,7.0mmol)、氯甲酸异丁酯(0.76mL,5.8mmol)、4-[(3-氟苯基)甲氧基]-苯甲胺-盐酸盐(1.47g,5.5mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物46(1.97g,99%):R$_f$=0.30(乙醇1:正己烷1);^{1}H NMR(DMSO-d$_6$,400MHz)7.57(t,J=5.2Hz,C(O)NH),7.32-7.39(m,ArH),7.11-7.24(m,ArH),6.89-6.94(m,ArH),5.07(s,OCH$_2$),4.33-4.37(m,NHCH$_2$),3.21-3.68(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),2.85-2.98(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),2.00-2.12(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),1.45(s,Boc)。

[0181] (R)/(S)-3-((4((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物47)

[0182] 利用上述反应式7,使化合物45(1.00g,4.6mmol)、N-甲基吗啉(0.77mL,7.0mmol)、氯甲酸异丁酯(0.76mL,5.8mmol)、4-[(4-(三氟甲基)苯基)甲氧基]-苯甲胺-盐酸盐(1.75g,5.5mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物47(2.20g,99%):R$_f$=0.33(乙醇1:正己烷1);^{1}H NMR(DMSO-d$_6$,400MHz)7.78(t,J=5.3Hz,C(O)NH),7.63-7.67(m,ArH),7.52-7.57(m,ArH),7.18-.23(m,ArH),6.90-6.95(m,ArH),5.12(s,OCH$_2$),4.37-4.42(m,NHCH$_2$),3.53-3.67(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),3.47-3.53(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),2.78-2.89(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),2.06-2.13(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),1.45(s,Boc)。

[0183] (R)/(S)-3-((4((4-氯苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(化合物48)

[0184] 利用上述反应式7,使化合物45(1.00g,4.6mmol)、N-甲基吗啉(0.77mL,7.0mmol)、氯甲酸异丁酯(0.76mL,5.8mmol)、4-[(4-(三氟甲基)苯基)甲氧基]-苯甲胺-盐酸盐(1.75g,5.5mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物48(2.20g,99%):R$_f$=0.33(乙醇1:正己烷1);^{1}H NMR(DMSO-d$_6$,400MHz)7.80(t,J=5.4Hz,C(O)NH),7.63-7.67(m,ArH),7.52-7.57(m,ArH),7.18-7.23(m,ArH),6.90-6.95(m,ArH),5.12(s,OCH$_2$),4.37-4.42(m,NHCH$_2$),3.53-3.67(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),3.47-3.53(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),2.78-2.89(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),2.06-2.13(m,NCH$_2$CHCH$_2$CH$_2$),1.45(s,Boc)。

[0185] (R)/(S)-2-((4-((3-氟苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-氯化铵(化合物49)

[0186] 利用上述反应式9,化合物46(1.00g,2.3mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(4.05mL,116.7mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物49(0.84g,99%):R$_f$=0.00(乙醇9:丙酮1);^{1}H NMR(DMSO-d$_6$,400MHz)9.13(broad,NH$_2^+$Cl$^-$),8.65(t,J=5.6Hz,C(O)NH),7.40-7.48(m,ArH),7.23-7.30(m,ArH),7.12-7.21(m,ArH),6.94-7.00(m,ArH),5.12(s,

OCH_2),4.15-4.27(m,$NHCH_2$),3.04-3.32(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$),1.88-2.20(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$)。

[0187] (R)/(S)-2-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-氯化铵(化合物50)

[0188] 利用上述反应式9,使化合物47(1.00g,2.09mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(3.63mL,104.5mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物50(0.86g,99%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)9.13(broad,$NH_2^+Cl^-$),8.65(t,J=5.6Hz,C(O)NH),7.60-7.71(m,ArH),7.20-7.27(m,ArH),6.95-7.01(m,ArH),5.20(s,OCH_2),4.28-4.35(m,$NHCH_2$),3.36-3.56(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$),2.27-2.39(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$),2.10-2.20(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$)。

[0189] (R)/(S)-2-((4-((4-氯苄基)氧基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-氯化铵(化合物51)

[0190] 利用上述反应式9,化合物48(1.00g,2.09mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(3.63mL,104.5mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物51(0.86g,99%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)9.12(broad,$NH_2^+Cl^-$),8.63(t,J=5.6Hz,C(O)NH),7.60-7.70(m,ArH),7.20-7.29(m,ArH),6.92-7.01(m,ArH),5.18(s,OCH_2),4.27-4.35(m,$NHCH_2$),3.38-3.56(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$),2.25-2.40(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$),2.10-2.20(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$)。

[0191] (R)/(S)-1-甲基-N-(4-((3-氟苄基)氧基)苄基)吡咯烷-3-甲酰胺(化合物52)

[0192] 利用上述反应式11,使化合物49(0.14g,0.4mmol)、甲醛(0.03mL)、钯催化剂(0.07g)进行反应来合成白色粉末状化合物52;^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)7.57(t,J=5.2Hz,C(O)NH),7.36-7.43(m,ArH),7.16-7.28(m,ArH),7.01-7.08(m,ArH),6.94-6.99(m,ArH),5.11(s,OCH_2),4.29-4.31(m,$NHCH_2$),2.93-3.05(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$),2.78-2.85(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$),2.50-2.64(m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$),2.39(s,NCH_3),2.02-2.15(m,m,$NHCH_2CHCH_2CH_2$)。

[0193] (R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)吡咯烷-3-甲酰胺(化合物53)

[0194] 利用上述反应式11,使化合物50(0.14g,0.4mmol)、甲醛(0.03mL)、钯催化剂(0.07g)进行反应来合成白色粉末状化合物53;^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)7.62-7.69(m,ArH),7.52-7.57(m,ArH),7.17-7.23(m,ArH),7.02(t,J=5.4Hz,C(O)NH),6.89-6.95(m,ArH),5.12(s,OCH_2),4.30-4.45(m,$NHCH_2$),2.75-2.95(m,$NCH_2CH_2CHCH_2$),2.27-2.50(m,$NCH_2CH_2CHCH_2$),2.35(s,NCH_3),1.95-2.25(m,$NCH_2CHCH_2CH_2$)。

[0195] (R)/(S)-1-甲基-N-(4-((4-氯苄基)氧基)苄基)吡咯烷-3-甲酰胺(化合物54)

[0196] 利用上述反应式11,使化合物51(0.14g,0.4mmol)、甲醛(0.03mL)、钯催化剂(0.07g)进行反应来合成白色粉末状化合物54;^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)7.60-7.69(m,ArH),7.50-7.57(m,ArH),7.17-7.25(m,ArH),7.05(t,J=5.4Hz,C(O)NH),6.89-6.95(m,ArH),5.10(s,OCH_2),4.32-4.43(m,$NHCH_2$),2.75-2.95(m,$NCH_2CH_2CHCH_2$),2.25-2.51(m,$NCH_2CH_2CHCH_2$),2.34(s,NCH_3),1.94-2.27(m,$NCH_2CHCH_2CH_2$)。

[0197] (R)/(S)-(1-((4-((3,4-氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物55)

[0198] 利用上述反应式8,使化合物5(0.20g,0.7mmol)、3,4-氯苄基溴(0.09mL,0.7mmol)、K_2CO_3(0.36g,2.6mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物55(0.28g,100%):R_f=0.50(乙醇1:正己烷1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.21(t,J=5.9Hz,C(O)NH),7.42-7.52(m,ArH),7.13-7.20(m,ArH),6.90-6.95(m,ArH),6.80(d,J=8.0Hz,Boc-NH),5.08(s,OCH_2),4.13-4.27(m,$NHCH_2$),3.79-3.87(m,$NHCHCH_2$),1.45-1.68(m,CH_2CH_3),1.37(s,Boc),0.82(t,J=7.3Hz,CH_2CH_3)。

[0199] (R)/(S)-(1-氧代-1-((4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物56)

[0200] 利用上述反应式8,使化合物6(1.00g,3.2mmol)、3,4-二氯苄基溴(0.57mL,3.9mmol)、K_2CO_3(1.79g,13.0mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物56(0.75g,50%):R_f=0.24(乙醇1:正己烷2);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.22(t,J=5.9Hz,C(O)NH),7.60-7.75(m,ArH),7.38-7.48(m,ArH),7.10-7.25(m,ArH),6.85-6.98(m,ArH),6.82(d,J=7.8Hz,Boc-NH),5.12(s,OCH_2),4.10-4.30(m,$NHCH_2$),3.78-3.90(m,$NHCHCH_2$),1.41-1.70(m,CH_2CH_3),1.38(s,Boc),0.87(t,J=7.8Hz,CH_2CH_3)。

[0201] (R)/(S)-1-((4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代丁烷-2-氯化铵(化合物57)

[0202] 利用上述反应式9,使化合物55(0.29g,0.6mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(1.05mL,30.1mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物57(0.24g,95%):R_f=0.30(CH_2Cl_2 9:MeOH 1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.85(t,J=5.6Hz,C(O)NH),8.10(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.63-7.75(m,ArH),7.40-7.50(m,ArH),7.18-7.30(m,ArH),6.93-7.03(m,ArH),5.13(s,OCH_2),4.20-4.38(m,$NHCH_2$),3.65-3.78(m,NH_3CHCH_2),1.70-1.80(m,CH_2CH_3),0.87(t,J=7.4Hz,CH_2CH_3)。

[0203] (R)/(S)-1-((4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)氨基)-1-氧代戊烷-2-氯化铵(化合物58)

[0204] 利用上述反应式9,使化合物56(0.65g,1.4mmol)、4.0M的二氧六环中的盐酸(2.34mL,67.5mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物58(0.39g,70%):R_f=0.00(乙醇9:丙酮1);^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.99(t,J=7.3Hz,C(O)NH),8.26(broad,$NH_3^+Cl^-$),7.60-7.78(m,ArH),7.38-7.48(m,ArH),7.10-7.40(m,ArH),6.90-7.10(m,ArH),5.12(s,OCH_2),4.18-4.38(m,$NHCH_2$),3.70-3.83(m,NH_3CHCH_2),1.60-1.80(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.20-1.40(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.86(t,J=9.6Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0205] (R)/(S)-2-(二甲基氨基)-N-(4-((4-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物59)

[0206] 利用上述反应式11,使化合物22(0.10g,0.2mmol)、三乙胺(0.20mL,1.4mmol)、甲醛(0.03mL)、钯催化剂(0.10g)进行反应来合成白色粉末状化合物59;^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.23(t,J=5.9Hz,C(O)NH),7.73-7.79(m,ArH),7.62-7.70()M,ArH),7.16-7.23(m,ArH),6.93-6.99(m,ArH),5.21(s,OCH_2),4.17-4.24(m,$NHCH_2$),2.70-2.76(NCH),2.18(s,$N(CH_3)_2$),1.48-1.63(m,CH_2CH_3),0.78(t,J=7.4Hz,CH_2CH_3)。

[0207] (R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)-2-(二甲基氨基)丁酰胺(化合物60)

[0208] 利用上述反应式11,使化合物57(0.20g,0.5mmol)、三乙胺(0.40mL,2.9mmol)、甲

醛(0.11mL)、钯催化剂(0.04g)进行反应来合成白色粉末状化合物60;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.23(t,J=5.8Hz,C(O)NH),7.63-7.72(m,ArH),7.30-7.47(m,ArH),7.15-7.22(m,ArH),6.93-6.99(m,ArH),5.11(s,OCH_2),4.10-4.30(m,$NHCH_2$),2.80-2.90(NCH),2.19(s,$N(CH_3)_2$),1.40-1.63(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.25-1.30(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.86(t,J=7.4Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0209] (R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基)-2-(二甲基氨基)丁酰胺(化合物61)

[0210] 利用上述反应式11,使化合物58(0.31g,0.7mmol)、三乙胺(0.10mL,0.7mmol)、甲醛(0.15mL)、钯催化剂(0.15g)进行反应来合成白色粉末状化合物61;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.23(t,J=5.7Hz,C(O)NH),7.60-7.72(m,ArH),7.30-7.49(m,ArH),7.10-7.25(m,ArH),6.92-7.00(m,ArH),5.15(s,OCH_2),4.10-4.30(m,$NHCH_2$),2.79-2.89(NCH),2.18(s,$N(CH_3)_2$),1.40-1.60(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.23-1.31(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.87(t,J=7.4Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0211] (R)/(S)-2-(乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物62)

[0212] 利用上述反应式12,使化合物22(0.10g,0.3mmol)、三乙胺(0.21mL,1.5mmol)、碘乙烷(0.10mL)进行反应来合成白色粉末状化合物62;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)7.61-7.67(m,ArH),7.51-7.60(m,ArH),7.17-7.25(m,ArH),6.89-6.95(m,ArH),5.12(s,OCH_2),4.34-4.45(m,$NHCH_2$),3.03-3.09(NCH),2.52-2.67(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.75-1.87(m,$CHHCH_3$),1.55-1.68(m,$CHHCH_3$,$CH_2CH_2CH_3$),1.06(t,J=7.1Hz,CH_2CH_3),0.95(t,J=7.5Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0213] (R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(乙基氨基)丁酰胺(化合物63)

[0214] 利用上述反应式12,使化合物57(0.10g,0.7mmol)、三乙胺(0.21mL,1.5mmol)、碘乙烷(0.10mL)进行反应来合成白色粉末状化合物63;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)7.61-7.70(m,ArH),7.50-7.60(m,ArH),7.25-7.38(m,ArH),6.99-7.15(m,ArH),5.10(s,OCH_2),4.30-4.45(m,$NHCH_2$),3.10-3.25(NCH),2.48-2.67(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.75-1.88(m,$CHHCH_3$),1.53-1.69(m,$CHHCH_3$,$CH_2CH_2CH_3$),1.06(t,J=7.1Hz,CH_2CH_3),0.93(t,J=7.4Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0215] (R)/(S)-2-(乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(化合物64)

[0216] 利用上述反应式12,使化合物26(0.13g,0.3mmol)、三乙胺(0.26mL,1.9mmol)、碘乙烷(0.02mL)进行反应来合成白色粉末状化合物64;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)7.63-7.80(m,ArH),7.18-7.30(m,ArH),6.90-7.00(m,ArH),5.20(s,OCH_2),4.19-4.38(m,$NHCH_2$),3.35-3.42(m,$CHCH_2CH_2CH_3$),1.63-1.73(m,NH),1.33-1.48(m,$CHHCH_2CH_3$,CH_2CH_3),1.15-1.19(m,$CHHCH_2CH_3$),1.10-1.15(m,CH_2CH_3),0.90(t,J=7.1Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0217] (R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(乙基氨基)戊酰胺(化合物65)

[0218] 利用上述反应式12,化合物58(0.20g,0.5mmol),三乙胺(0.40mL,2.9mmol)、碘乙烷(0.04mL,0.4mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物65;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.26(t,J=5.9Hz,C(O)NH),7.68-7.72(m,ArH),7.62-7.68(m,ArH),67.40-7.46(m,ArH),7.14-7.20(m,ArH),6.91-6.99(m,ArH),5.11(s,OCH_2),4.18-4.25(m,$NHCH_2$),2.92-2.98(NCH),2.31-2.48(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.35-1.50(m,CH_2CH_3),1.20-1.35(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.96(t,J=7.1Hz,CH_2CH_3),0.84(t,J=7.2Hz,$CH_2CH_2CH_3$)。

[0219] (R)/(S)-2-(二乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)丁酰胺(化合物66)

[0220] 利用上述反应式12,使化合物22(0.10g,0.3mmol)、三乙胺(0.21mL,1.5mmol)、碘乙烷(0.10mL)进行反应来合成白色粉末状化合物66;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.20(t,J=5.4Hz,$NHCH_2$),7.57-7.70(m,ArH),7.10-7.22(m,ArH),6.88-7.02(m,ArH),5.25(s,OCH_2),4.08-4.23(m,$NHCH_2$),3.05-3.13(m,$CHCH_2CH_3$),2.52-2.63(m,CH_2CH_3),2.35-2.45(m,CH_2CH_3),1.42-1.67(m,CH_2CH_3),0.93(t,J=7.0Hz,CH_2CH_3,CH_2CH_3),0.84(t,J=7.4Hz,CH_2CH_3)。

[0221] (R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(二乙基氨基)丁酰胺(化合物67)

[0222] 利用上述反应式12,使化合物57(0.10g,0.7mmol)、三乙胺(0.21mL,1.5mmol)、碘乙烷(0.10mL)进行反应来合成白色粉末状化合物67;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.16(t,J=5.3Hz,$NHCH_2$),7.57-7.72(m,ArH),7.10-7.25(m,ArH),6.93-7.02(m,ArH),5.21(s,OCH_2),4.10-4.26(m,$NHCH_2$),3.10-3.18(m,$CHCH_2CH_3$),2.50-2.63(m,CH_2CH_3),2.35-2.48(m,CH_2CH_3),1.35-1.55(m,CH_2CH_3),0.92(t,J=7.0Hz,CH_2CH_3,CH_2CH_3),0.84(t,J=7.4Hz,CH_2CH_3)。

[0223] (R)/(S)-2-(二乙基氨基)-N-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苄基)戊酰胺(68)

[0224] 利用上述反应式12,使化合物26(0.13g,0.3mmol)、三乙胺(0.26mL,1.9mmol)、碘乙烷(0.02mL)进行反应来合成白色粉末状化合物68;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.16(t,J=5.4Hz,$NHCH_2$),7.60-7.80(m,ArH),7.15-7.25(m,ArH),6.90-7.00(m,ArH),5.21(s,OCH_2),4.12-4.26(m,$NHCH_2$),3.09-3.15(m,$CHCH_2CH_2CH_3$),2.52-2.63(m,CH_2CH_3),2.38-2.48(m,CH_2CH_3),1.40-1.60(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.20-1.31(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.93(t,J=7.1Hz,CH_2CH_3,CH_2CH_3),0.86(t,J=7.3Hz,CH_2CH_3)。

[0225] (R)/(S)-N-(4-((3,4-二氯苄基)氧基)苄基-2-(二乙基氨基)戊酰胺(化合物69)

[0226] 利用上述反应式12,化合物58(0.20g,0.5mmol)、三乙胺(0.40mL,2.9mmol)、碘乙烷(0.04mL,0.4mmol)进行反应来合成白色粉末状化合物69;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)8.20(t,J=5.4Hz,$NHCH_2$),7.60-7.80(m,ArH),7.13-7.22(m,ArH),6.90-7.02(m,ArH),5.20(s,OCH_2),4.12-4.25(m,$NHCH_2$),3.10-3.15(m,$CHCH_2CH_2CH_3$),2.50-2.63(m,CH_2CH_3),2.37-2.49(m,CH_2CH_3),1.40-1.60(m,$CH_2CH_2CH_3$),1.20-1.33(m,$CH_2CH_2CH_3$),0.92(t,J=7.1Hz,CH_2CH_3,CH_2CH_3),0.86(t,J=7.4Hz,CH_2CH_3)。

[0227] 实验例1:抗真菌活性检测(最低抑菌浓度分析)

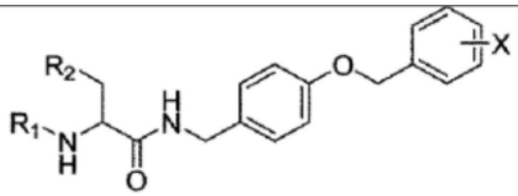
[0228] 以在上述制备例中合成的41种化合物为对象,实施了与人体致病性真菌类有关的体外(in vitro)抗菌活性(最低抑菌浓度),其结果如下述表1所示。为了测定最低抑菌浓度(Minimum Inhibitory Concentration,MIC),将使用了念珠菌(Candida albicans SC5314,ATCC)、光滑念珠菌(Candidaglabrate BG2,ATCC)、新型隐球菌(Cryptococcus neoformans var.grubii H99,ATCC)菌株。使用于本发明实验例的所有菌株从韩国微生物保管中心(Korean Culture Center of Microorganisms,KCCM)及美国模式培养物集存库(ATCC)获得并使用。

[0229] 抗真菌活性检测按照美国的国家临床实验室标准委员会(National Committee for Clinical Laboratory Standard,NCCLS)方法,将5×10^2细胞/mL至2.5×10细胞/mL的接种菌液接种到待测试试样的2倍稀释系列,并在RPMI 1640培养基(赛默飞世尔(Thermo Fisher)公司)将念珠菌类培养48小时、新型隐球菌菌株培养72小时后,用肉眼观察及调查

是否发育。作为对照组使用了公知的对人体有毒的抗真菌抑制活性非常优秀的两性霉素B(amphotericin B)和氟康唑。具体地,首先,为了制备培养基,将8.4g的RPMI-1640粉末(西格玛(Sigma);R1383-1L)加入到900mL的蒸馏水。然后,加入34.5g的3-吗啉丙磺酸(MOPS)使最终浓度达到0.165M后,加入100mL的20%的葡萄糖,然后利用NaOH将pH调至7。然后,利用过滤器进行过滤后,将其保存在4℃的冷藏条件下并用于以下实验中。最低抑菌浓度分析(MIC assay)实验方法及顺序如下:(a)过夜(Overnight)培养的新生隐球菌或白色念珠菌培养液稀释至OD600=1.0;(b)将准备好的RPMI-1640液体培养基稀释至最终OD600=0.01(100倍稀释);(c)在烟曲霉的情况下,以1×10^5无性孢子(conidia)/mL浓度准备稀释液;(d)利用96孔板(well plate)向各个孔中加入100μl的溶液并准备2μl的稀释药物;(e)将最高浓度的药物加入孔中并加入200μl的溶液,通过连续稀释(serial dilution)法稀释;(f)在37℃的条件下静置培养48小时后,测定并比较OD600下的生长程度。其结果如表1及图1所示。如下述表1及图1中确认,本发明化合物对非常优秀的用过的致病真菌具有非常优秀的抑制活性。

[0230] 表1

[0231]



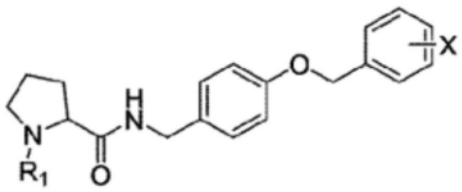
化合物	R_1	R_2	X	最低抑菌浓度(μg/mL)		
				新型隐球菌	白念珠菌	光滑念珠菌
17	H	CH_3	2-F	64	>128	>128
18	H	CH_3	3-F	128	>128	>128
19	H	CH_3	4-F	64	>128	>128
20	H	CH_3	2-CF_3	16	64	64
21	H	CH_3	3-CF_3	16	64	64
22	H	CH_3	4-CF_3	16	64	32
23	H	CH_3	3-Cl	16	64	64

[0232]

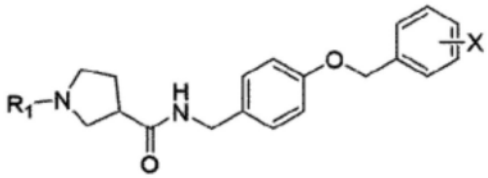
24	H	CH_3	4-Cl	16	64	32
25	H	CH_3CH_2	3-F	32	128	64
26	H	CH_3CH_2	4-CF_3	4	16	8
27	CH_3	CH_3	4-CF_3	4	16	16
28	CH_3	CH_3	3-Cl	16	64	64
29	CH_3	CH_3	4-Cl	8	32	32
30	CH_3	CH_3CH_2	4-CF_3	2	8	8
31	$(CH_3)_2$	CH_3CH_2	4-CF_3	4	16	16
两性霉素B				0.125	0.25	0.5

[0233] 表2

[0234]



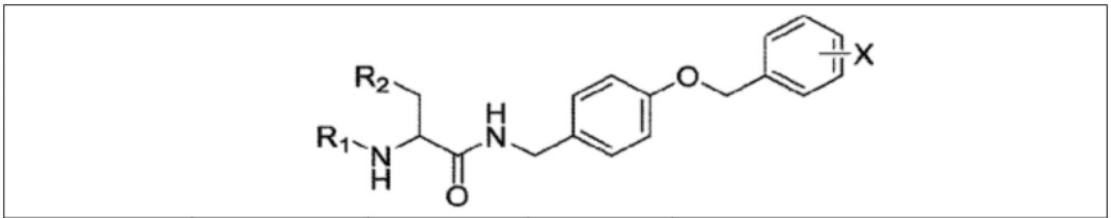
化合物名称	R_1	R_2	最低抑菌浓度（μg/mL）		
			新型隐球菌	白念珠菌	光滑念珠菌
38	H	3-F	128	>128	>128
39	H	4-F	128	>128	>128
40	H	4-CF_3	16	64	32
41	H	4-Cl	32	64	64
42	CH_3	3-F	16	128	128
43	CH_3	4-CF_3	8	32	64
44	CH_3	4-Cl	8	32	64



49	H	3-F	32	>128	>128
50	H	4-CF_3	8	64	128
51	H	4-Cl	8	64	128
52	CH_3	3-F	8	128	128
53	CH_3	4-CF_3	8	64	64
54	CH_3	4-Cl	8	64	64
两性霉素 B			0.125	0.25	0.5

[0235] 表3

[0236]



化合物	R_1	R_2	X	最低抑菌浓度（μg/mL）		
				新型隐球菌	白念珠菌	光滑念珠菌
57	H	CH_3	3，4-Cl	8		
58	H	CH_3CH_2	3，4-Cl	4		
59	$(CH_3)_2$	CH_3	4-CF_3	8		
60	$(CH_3)_2$	CH_3	3，4-Cl	8		
61	$(CH_3)_2$	CH_3CH_2	3，4-Cl	2		
62	CH_2CH_3	CH_3	4-CF_3	8		
63	CH_2CH_3	CH_3	3，4-Cl	4		
64	CH_2CH_3	CH_3CH_2	4-CF_3	4		
65	CH_2CH_3	CH_3CH_2	3，4-Cl	2		
66	$(CH_2CH_3)_2$	CH_3	4-CF_3	4		
67	$(CH_2CH_3)_2$	CH_3	3，4-Cl	2		
68	$(CH_2CH_3)_2$	CH_3CH_2	4-CF_3	2		
69	$(CH_2CH_3)_2$	CH_3CH_2	3，4-Cl	1		
两性霉素 B				0.125	0.25	0.5

[0237] 图2为示出比较对于各种烟曲霉(KCCM32791、KCCM60031、KCCM60293、KCCM60036、KCCM60031及KCCM60027)的本发明化合物22(1087)、化合物26(1090)及化合物28(1092)最低抑菌浓度测试结果与两性霉素B(AMB)(示出平均值)。相对于两性霉素B,本发明化合物具有更高的抑制活性。图3示出比较对于各种念珠菌(KCCM11282、KCCM11474、KCCM12552、KCCM12554、KCCM50235、KCCM50539、KCCM50582、KCCM50573、KCCM12556)的本发明化合物22(1087)、化合物26(1090)及化合物28(1092)最低抑菌浓度测试结果的平均值。并且,在将本发明化合物适用于新型隐球菌、光滑念珠菌及白念珠菌等中,确认作为抗真菌剂与市售的伊曲康唑(itraconazole)及伏立康唑(voriconazole)联合给药时具有协同效应(结果未显示)。尤其,其示出与对唑类药物具有抗性的药物联合给药可能性。

[0238] 实验例2:对植物致病形真菌及毛癣菌的抑制活性

[0239] 将作为植物致病性真菌的禾谷镰刀菌(Fusariumgraminearum,KCTC16656)及镰刀霉(Fusarium)(KSU11480,谷物毒素伏马菌素(fumonisin)生产菌株)在酵母膏胨葡萄糖(YPD)固体。培养基(Sigma-Aldrich)中培养,适用本发明化合物(化合物26)的结果,确认具有非常优秀的抑制活性。将致病性真菌涂抹培养于固体培养基是使用了常规的众所周知的已建立的方法。其结果如图4所示。图5为比较本发明化合物的抑制活性与丙环唑(propiconazole)、苯醚甲环唑(defenoconazole)及氟咯菌腈(fludioxonil)的结果,确认具有与这些制剂类似的水平的抑制活性。图6为示出将断发毛癣菌(Trichophyton tonsurans)(KCCM60442)、断发毛癣菌(KCCM11866)、红色毛癣菌(Trichophyton rubrum)(KCCM60450)、须毛癣菌(Trichophyton mentagrophytes)(KCCM11950)、须毛癣菌

(KCCM60449)及须毛癣菌(KCCM60444)菌株在酵母膏胨葡萄糖固体培养基中培养,加入本发明化合物(化合物26)后,测定抑制活性的结果。如图6中确认,本发明化合物对这些毛癣菌及脚癣菌具有优秀的抑制活性。

[0240] 实验例3:利用大蜡螟(Galleria mellonella)昆虫模型(体内(in vivo))的药物功效评价

[0241] 将作为致病性真菌的新生隐球菌的野生型(H99S)菌株接种于酵母膏胨葡萄糖(yeast extract,peptone and dextrose,YPD)液体培养基来培养16小时后,利用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline,PBS)清洗两次来准备最终为10^6细胞/mL的样品。作为昆虫模型的大蜡螟利用由美国范德霍斯特(Vanderhorst)制造公司配送的7天以内的幼虫,利用体重为200~300mg左右的个体准备每实验药物组20只。向幼虫的用于步行的腹腔中注射4μl的准备好的新型隐球菌悬浮液,感染每个幼虫的4000个细胞的致病菌,但此时,利用Hamilton公司的自动注入器(PB600-1)和100μl的注射器及注射针。致病菌感染3小时后,以相同的方式注入各个药物(本发明化合物18)稀释液后,每24小时再次注入药物2天。新型隐球菌感染之后,以每次仅用磷酸盐缓冲液的组来代替药物作为阳性对照组进行实验,将感染和药物注入均用磷酸盐缓冲液代替的组作为阴性对照组。感染及药物注入后,在37℃的培养器中可保持足够的湿度的环境下每天观察幼虫并记录生存程度,在幼虫的颜色变深和并没有动向的情况下判定为已经死亡。画出生存程度的图表利用GraphPad公司的Prism 6程序制作。与对照组的显著程度利用Long-rank(Mantel-Cox)方法来判断显著水平。

[0242] 如下述图6所示,真菌感染后仅提供磷酸盐缓冲液的幼虫组在感染第三天存活率下降为60%,在感染第七天全部死亡,但是提供本发明药物的幼虫组在感染第三天均生存,并且在感染第七天示出50%的存活率。为此,本发明化合物在动物模型中也具有抗真菌效果,并确认毒性非常低。

[0243] 产业上的可利用性

[0244] 本发明的新型化合物为具有优秀的抗真菌效果的化合物,可有用地利用于抗真菌剂的开发。并且,具有广泛的杀真菌活性,不仅可开发利用于人体感染真菌的预防及治疗,而且可利用于动物感染性真菌疾病及植物致病性真菌的预防及死亡的抗真菌或杀真菌制剂。不仅如此,在与现有抗真菌制剂一起使用的情况下具有协同效应,因此可还可利用于联合给药制剂的开发。

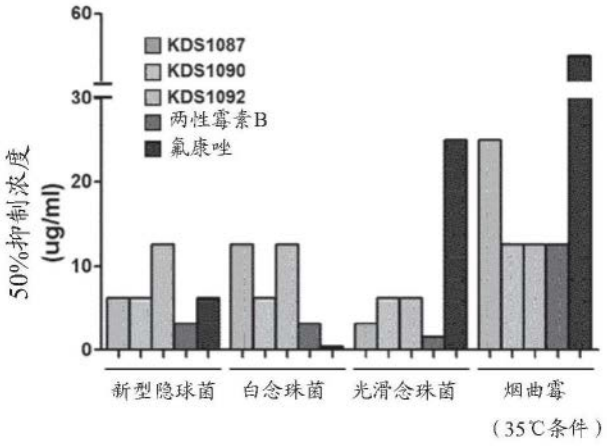
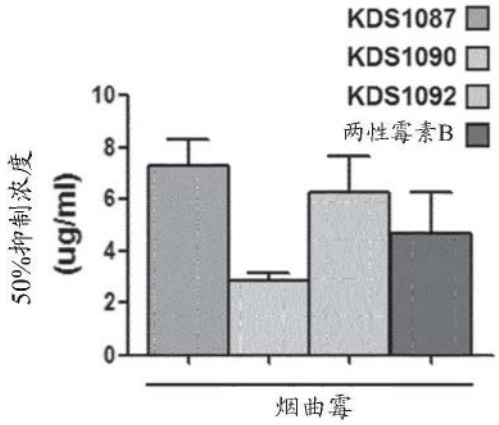


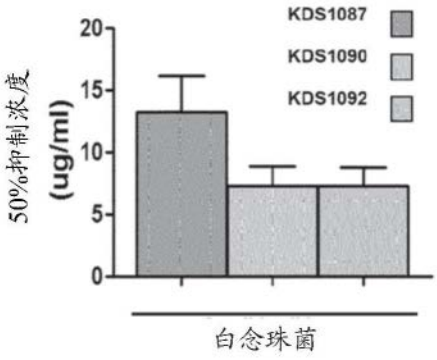
图1



最低抑菌浓度50（7曲霉菌种）

- KDS1087: 9.82 (6.25-25.00) μg/ml
- KDS1090: 4.24 (1.56-12.50) μg/ml
- KDS1092: 7.14 (3.13-12.50) μg/ml
- 两性霉素B: 4.69 (3.13-12.5) μg/ml

图2



- KDS1087: 13.24 (0.39-25.00) μg/ml
- KDS1090: 7.30 (0.39-12.50) μg/ml
- KDS1092: 7.26 (0.39-12.50) μg/ml

图3

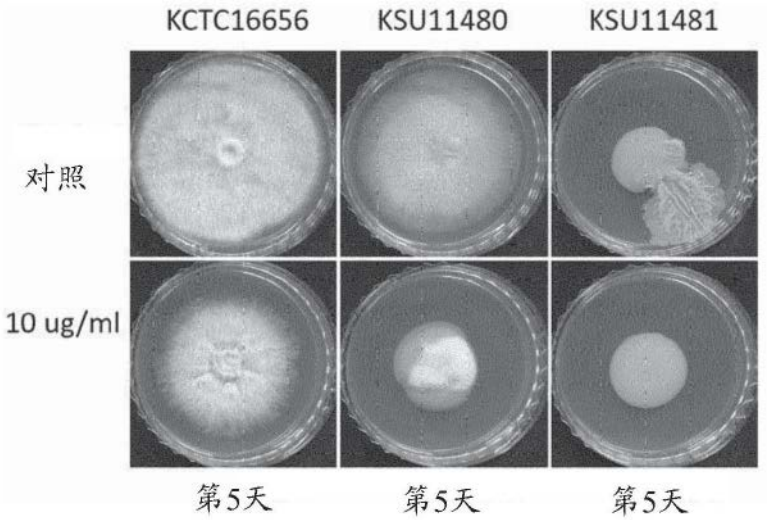


图4

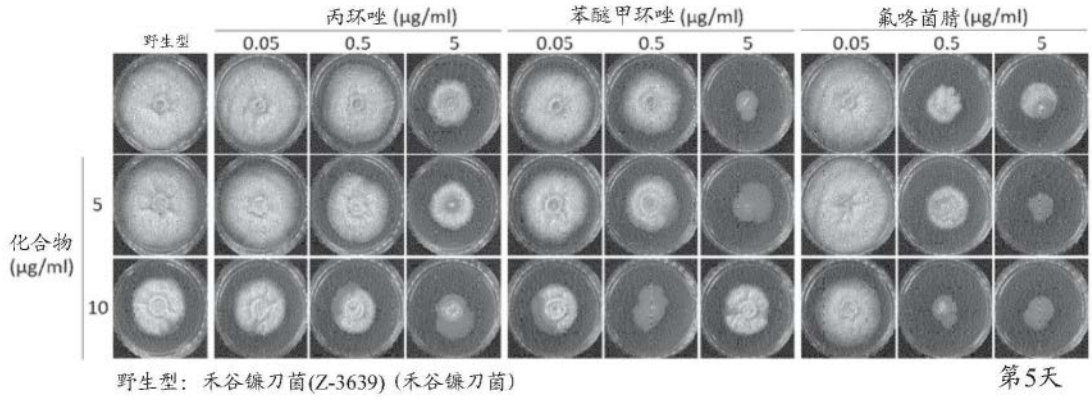


图5

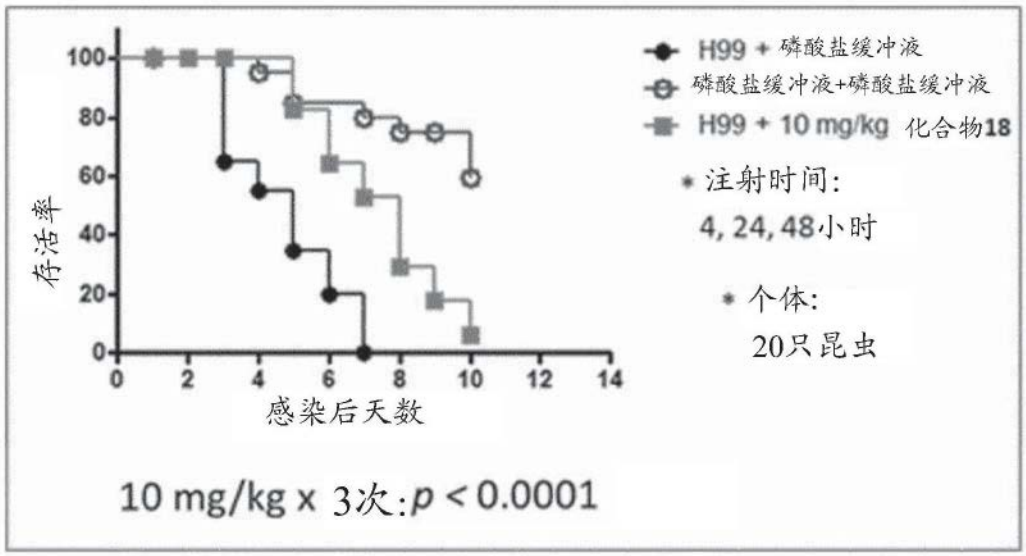

H99 + 磷酸盐缓冲液
磷酸盐缓冲液+磷酸盐缓冲液
H99 + 10 mg/kg 化合物18
* 注射时间:
4, 24, 48小时
* 个体:
20只昆虫
存活率
100
80
60
40
20
0
0 2 4 6 8 10 12 14
感染后天数
10 mg/kg x 3次:p < 0.0001

图6