

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018년 5월 3일 (03.05.2018)



(10) 국제공개번호
WO 2018/080269 A1

(51) 국제특허분류:
C07C 237/20 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
C07D 207/06 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/012108

(22) 국제출원일: 2017년 10월 30일 (30.10.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0142266 2016년 10월 28일 (28.10.2016) KR

(71) 출원인: (주)엠티스바이오 (AMTIXBIO CO., LTD.)
[KR/KR]; 05836 서울시 송파구 법원로11길 11 에이-513,
Seoul (KR).

(72) 발명자: 박기덕 (PARK, Ki Duk); 02792 서울시 성북구
화랑로14길 5, Seoul (KR). 반응선 (BAHN, Yong-Sun);
03722 서울시 서대문구 연세로 50 연세대학교, Seoul
(KR). 이종승 (LEE, Jong-Seung); 01738 서울시 노원구
한글비석로8길 20 104-1106, Seoul (KR). 이경태 (LEE,
Kyung-Tae); 03722 서울시 서대문구 연세로 50 연세대
학교, Seoul (KR). 배애님 (PAE, Ae Nim); 02792 서울시
성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 연슬기 (YEON, Seul
Ki); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 강
용구 (KANG, Yong Koo); 02792 서울시 성북구 화랑로
14길 5, Seoul (KR). 박종현 (PARK, Jong Hyun); 02792
서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 김시원 (KIM,
Siwon); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR).
장보고 (JANG, Bo Ko); 02792 서울시 성북구 화랑로14
길 5, Seoul (KR). 최지원 (CHOI, Ji Won); 02792 서울시
성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR).

(74) 대리인: 이종승 (LEE, Jong-Seung); 05836 서울시 송파
구 법원로11길 11 에이-513, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국
내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,
ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW,

KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

— 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예
외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
— 청구범위 보장 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수
하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: FUNCTIONAL DERIVATIVE COMPOUNDS OF ALANINE AND PROLINE AMINO ACIDS AND PHARMACEUTI-
CAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 알라닌 및 프롤린 아미노산의 기능적 유도체 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to novel functional derivatives of alanine and proline amino acids. The compounds of the present invention were confirmed to have a very superior antifungal or fungicidal effect. In addition, the compounds of the present invention were confirmed to exhibit a synergistic effect when co-administered with an existing antifungal preparation. Moreover, the compounds of the present invention showed activity on a wide range of fungi. Therefore, the compounds of the present invention can be widely used in a field which requires the treatment with an antifungal or fungicidal preparation against human infectious fungi, animal infectious fungi, and phytopathogenic fungi.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 알라닌 및 프롤린 아미노산의 기능적 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 매우 우수한 항진균 또는 살진균 효과를 갖는 것으로 확인되었다. 또한, 기존 항진균제와 병용투여시 시너지 효과를 나타내는 것이 확인되었다. 뿐만아니라, 본 발명의 화합물은 광범위한 진균에 대한 활성을 나타내었다. 따라서, 본 발명의 화합물은, 인체감염성 진균 및 동물감염성 진균, 및 식물병원성 진균에 대한 항진균 또는 살진균 제제의 처리가 필요한 분야에 널리 이용될 수 있을 것이다.

WO 2018/080269 A1

명세서

발명의 명칭: 알라닌 및 프롤린 아미노산의 기능적 유도체 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 아미노산을 기능기로 가지는 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 항진균용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 과거에는 진균에 의해 건포상백선, 완선, 아구창 같은 국소적 감염이 많이 발생하였고, 전신적 진균 감염은 드물게 발생했었지만, 최근에는 전체 병원 내 감염에서 4번째 빈도를 차지 할 정도로 흔하게 발생하고 있다. 인체의 진균 감염 질환은 크게 피부 질환과 전신성 질환으로 나뉘 수 있는데, 이 중 문제가 되는 질환은 전신성 진균 감염이다. 지난 20여 년 동안 의료기술의 발전에도 불구하고 진균 감염증은 오히려 증가 추세에 있다.
- [3] 진균 감염 질환은 광범위 항세균제의 과다한 사용, 장기이식, 항암제의 장기간 투여, 노화 및 AIDS 등으로 인해 체내 면역기능이 저하되었거나, 카테터(catheter)나 보철장치 등의 시술로 면역기능이 저하된 환자에게서 매우 빈번하게 발생되고 있다(Beck-Sague, C. M. et al. J. Infect. Dis., 167, 1247-1251, 1993; Diamond, R. D., Rev. Infect. Dis., 13, 480-486, 1991).
- [4] 또한, 감염증으로 입원 중인 환자의 약 40%가 곰팡이 질환에 의해 사망할 정도로 전신성 진균 감염은 매우 빠르게 증가하고 있으며, 대표적인 기회 감염균으로는 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 그라브라타(*Candida glabrata*), 칸디다 크루세이(*Candida krusei*) 및 크립토코쿠스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*) 등이 보고되었다(Strenberg, S., Science, 266, 1632-1634, 1994). 최근 연구에 따르면, 알츠하이머성 치매환자 뇌의 각기 다른 부분에서 진균이 검출되어, 진균 감염이 알츠하이머성 치매의 원인이 될 수 있음이 보고되었다(Pisa, D. et al. Scientific Reports, 5:15015).
- [5] 한편, 크립토코쿠스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*)는 면역력이 약화된 집단에서 뇌수막염을 유발하는 담자균 균질 병원균이고, 진균 감염성 뇌수막염으로 인해 전세계적으로 매년 60만명 이상이 사망하는 것으로 알려져 있다. 하지만, 현재까지 크립토코쿠스증(cryptococcosis) 치료에는 제한된 치료만 가능한 상태이다.
- [6] 현재까지 개발된 항진균제는 크게 화학적으로 아졸(azole) 구조를 갖는 항진균제와 비아졸 구조의 항진균제로 분류할 수 있다. 아졸 계열의 항진균제는 케토코나졸(ketoconazole), 플루코나졸(fluconazole), 이트라코나졸(itraconazole) 및 보리코나졸(voriconazole) 등이 대표적인 약물이고, 비아졸 계열의 항진균제는 테르비나핀(terbinafine), 플루사이토신(flucytosine), 암포테리신 B(Amphotericin

B) 및 카스포푼긴(caspofungin) 등이 대표적인 약물이다.

- [7] 아졸 구조를 갖는 케토코나졸, 플루코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸과 알릴아민(allylamines) 계열인 나프티핀, 테르비나핀은 유사한 작용기전을 지니고 있다. 두 계열의 항진균제는 라노스테롤이 진균 세포막의 주성분인 에르고스테롤로 전환되는 과정에 필요한 효소를 억제하는 작용을 나타낸다. 아졸 계열 항진균제는 미세소체 효소를 억제하고, 알릴아민 계열의 항진균제는 스쿠알렌 에폭시데이즈(epoxidase)를 억제하여 위와 같은 효과를 나타낸다. 플루사이토신(5-FC)은 핵산합성을 억제하는 대사길항제로서 진균 RNA의 오부호전달 유발 및 DNA 합성을 비경쟁적으로 길항하여 항진균작용을 나타내며, 폴리엔(Polyenes) 구조를 가진 암포테리신 B는 진균 세포막 내부의 에르고스테롤에 결합하여 세포막의 탈분극을 유발하고, 구멍을 형성하여 세포 내 함유물의 손실을 유발하여 항진균작용을 나타낸다. 에키노칸딘(Echinocandins) 계열의 항진균제인 카스포푼긴은 진균 세포벽 형성을 가역적으로 억제하는 작용을 지니고 있으며, 세포벽에 작용한다는 점에서 위에 언급한 세포막에 작용하는 항진균제와 차이가 있다.
- [8] 아졸 계열의 약물은 간기능 저하 환자에게 사용 시 간염에 의한 사망을 초래할 수도 있으므로 투여 전에 반드시 간기능 검사가 선행되어야 한다. 플루사이토신은 용량 의존적으로 골수 억제 작용, 간독성이 나타나고 소장결장염이 발생 가능한 것으로 보고되었고, 이런 부작용은 신기능이 저하된 경우 더 증가하므로 환자의 신기능 모니터링이 매우 중요하다. 또한 임신부에서 금기이다. 암포테리신 B의 대표적 독성은 신동맥 수축에 따른 사구체 신독성으로, 용량 의존적이어서 평생 누적 용량이 4~5g 이상일 경우 영구적인 신기능 손실 발생률이 상승한다. 또한, 세뇨관 독성에 의한 칼륨, 마그네슘, 중탄산염의 과도한 소실 및 조혈호르몬 생산 저하 등의 신독성이 일어날 수 있다. 그 외, 급성 반응으로 혈전정맥염, 오한, 떨림, 과호흡 등의 증상이 나타날 수 있다. 이와 같이, 기존에 개발된 항진균제들은 약물의 종류에 따라 각종 부작용을 나타내고 있어, 이러한 부작용은 낮추면서도 항진균 효과는 증진시킬 수 있는 새로운 치료제의 개발이 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] 본 발명은 신규한 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [10] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 항진균용 약학조성물을 제공하는 것이다.
- [11] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 항진균용 농약제제를 제공하는

것이다.

[12] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물 유효성분으로 포함하는 동물용 항진균 제제를 제공하는 것이다.

[13] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 포함하는 항진균 조성물을 제공하는 것이다.

[14] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 포함하는, 인체세정용 조성물, 화장료 조성물, 또는 샴푸 조성물을 제공하는 것이다.

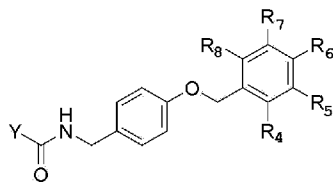
[15] 또한, 본 발명은 본 발명의 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[16] 상기한 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 용매화물을 제공한다.

[17] [화학식 1]

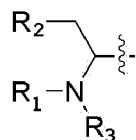
[18]



[19] 상기 [화학식 1]에서, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_{1-7} 알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬옥시 및 할로젠화 C_{1-7} 알킬옥시 중에서 선택되며, Y는 하기 [화학식 2] 내지 [화학식 4] 중에서 선택되며,

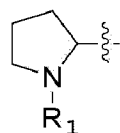
[20] [화학식 2]

[21]



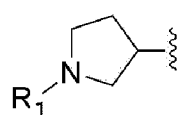
[22] [화학식 3]

[23]



[24] [화학식 4]

[25]



[26] R_1 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-7}

알킬이며,

[27] R_2 는 C_{1-7} 알킬이다.

[28] 본 발명에 있어서, 상기 할로젠은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도 중에서 선택될 수 있고,

[29] 상기 C_{1-6} 알킬은 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 알킬일 수 있으며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸 중에서 선택될 수 있다.

[30] 상기 C_{1-7} 의 알킬옥시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 헥실옥시, 헵틸옥시 및 옥틸옥시 중에서 선택될 수 있다.

[31] 상기 할로젠화 C_{1-7} 알킬은 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플로오로에틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 트리플루오로펜틸, 트리플루오로헥실 및 트리플루오로헵틸 중에서 선택될 수 있으며,

[32] 상기 할로젠화 C_{1-7} 알킬옥시는 디플루오로메틸옥시, 트리플루오로메틸옥시, 디플로오로에틸옥시, 트리플루오로에틸옥시, 트리플루오로프로필옥시, 트리플루오로펜틸옥시, 트리플루오로헥실옥시 및 트리플루오로헵틸옥시 중에서 선택될 수 있다.

[33] 본 발명에 의하면, 상기 [화학식 1]에서, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 중에서 어느 하나가 C_{1-7} 알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬옥시 및 할로젠화 C_{1-7} 알킬옥시이면, 다른 네 개는 수소일 수 있다.

[34] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 구체적으로, 예를 들어,

[35] (R)/(S)-1-((4-((2-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 17);

[36] (R)/(S)-1-((4-((3-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 18);

[37] (R)/(S)-1-((4-((4-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 19);

[38] (R)/(S)-1-옥소-1-((4-((2-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 20);

[39] (R)/(S)-1-옥소-1-((4-((3-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 21);

[40] (R)/(S)-1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 22);

[41] (R)/(S)-1-((4-((3-(클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 23);

[42] (R)/(S)-1-((4-((4-(클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 24);

[43] (R)/(S)-1-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜테인-2-아미니움 클로라이드 (화합물 25);

- [44] (R)/(S)-1-((4-((4-(트라이플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜테인-2-아미니움 클로라이드 (화합물 26);
- [45] (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)뷰타나마이드 (화합물 27);
- [46] (R)/(S)-N-(4-((3-클로로벤질)옥시)벤질)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 28);
- [47] (R)/(S)-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 29);
- [48] (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 30);
- [49] (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 31);
- [50] (R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((3-플루오르벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 34);
- [51] (R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((4-플루오르벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 35);
- [52] (R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((4-(트라이플루오르메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 36);
- [53] (R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 37);
- [54] (R)/(S)-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 38)
- [55] (R)/(S)-N-(4-((4-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 39);
- [56] (R)/(S)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 40);
- [57] (R)/(S)-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 41);
- [58] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 42);
- [59] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 43);
- [60] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 44);
- [61] (R)/(S)-tert-뷰틸-3-((4((3-플루오루벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 46);
- [62] (R)/(S)-tert-뷰틸-3-((4((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 47);

- [63] (R)/(S)-tert-부틸-3-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 48);
- [64] (R)/(S)-2-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-니움 클로라이드 (화합물 49);
- [65] (R)/(S)-2-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-니움 클로라이드 (화합물 50);
- [66] (R)/(S)-2-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-니움 클로라이드 (화합물 51);
- [67] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드 (화합물 52);
- [68] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드 (화합물 53);
- [69] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드 (화합물 54);
- [70] (R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((3,4-클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부타-2-닐)카바메이트 (화합물 55);
- [71] (R)/(S)-tert-부틸(1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)펜타-2-닐)카바메이트 (화합물 56);
- [72] (R)/(S)-1-((4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 57);
- [73] (R)/(S)-1-((4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜테인-2-아미니움 클로라이드 (화합물 58);
- [74] (R)/(S)-2-(다이메틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)부타나마이드 (화합물 59);
- [75] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이메틸아미노)부타나마이드 (화합물 60);
- [76] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이메틸아미노)부타나마이드 (화합물 61);
- [77] (R)/(S)-2-(에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)부타나마이드 (화합물 62);
- [78] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(에틸아미노)부타나마이드 (화합물 63);
- [79] (R)/(S)-2-(에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 64);
- [80] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(에틸아미노)펜타나마이드 (화합물 65);
- [81] (R)/(S)-2-(다이에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)부타나마이드 (화합물 66);

- [82] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질-2-(다이에틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 67);
- [83] (R)/(S)-2-(다이에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 68);
- [84] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질-2-(다이에틸아미노)펜타나마이드 (화합물 69);중에서 선택되는 어느 하나일 수 있으며, R-form과 S-form의 라세미 혼합물일 수도 있다.
- [85]
- [86] 본 발명에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 것이면 특별히 제한은 없으며, 구체적인 예로는 염산, 브롬산, 술폰산, 아미도황산, 인산 또는 질산과 같은 무기산이나 카르복시산 또는 술폰산과 같은 유기산을 이용하여 염을 형성할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [87] 또한, 상기 카르복시산의 종류로는 아세트산, 말레산, 푸마르산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 벤조산, 숙신산, 프로피온산, 글리콜산, 스테아르산 및 젖산 등이 포함될 수 있으며, 술폰산의 종류로는 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 톨루엔 술폰산 및 나프탈렌디술폰산 등이 포함될 수 있으나, 상기 카르복시산 및 술폰산의 종류가 상기 화합물들로 한정되는 것은 아니다.
- [88] 본 발명에 따른 [화학식 1]로 표시되는 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체는 진균의 생장을 억제 또는 사멸시키는데 효과적으로 작용한다. 따라서 상기 [화학식 1]로 표시되는 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체를 유효성분으로 포함하는 조성물은 진균증 예방 또는 치료용 약학조성물로 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 기존의 약물과 함께 병용투여를 위한 약학조성물로 제조되어 이용될 수 있다.
- [89] 본 발명에 있어서, 상기 진균증은 진균에 의해 유발되는 질환이면 제한이 되지 않는다. 상기 진균은, 예를 들어, 칸디다속균, 스포르트리쿰속균, 말라세지아속균, 크립토콕쿠스속균, 아스퍼질러스속균, 폐포자충균 및 무코르속균 등이나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [90] 본 발명에 있어서, 상기 진균증은 칸디다속균, 스포르트리쿰속균, 말라세지아속균, 크립토콕쿠스속균, 아스퍼질러스속균, 폐포자충균 또는 무코르속균에 의해 유발되는 질환일 수 있고, 구체적으로 예시하면, 뇌수막염, 피부 칸디다증, 점막 칸디다증, 내장 칸디다증, 요로 칸디다증, 칸디다성 심내막염, 구강인두 칸디다증, 칸디다성 내안구염, 칸디다성 패혈증, 백선균, 어루러기, 스포르트릭스증, 진균성 농양, 진균성 육아종, 화농성 육아종, 마두라 진균증, 폐포자충폐렴, 전신성 크립토콕쿠스증, 피부점막 크립토코쿠스증, 아스퍼질러스증, 공동, 객혈, 알레르기, 진구성 폐결핵, 폐섬유증, 폐낭포, 만성 발열, 기침, 가래, 혈담 및 접합균증이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

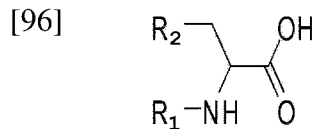
[91] 본 발명에 따른 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[92] 1) 하기 [화학식 5] 내지 [화학식 7] 중에서 선택되는 아미노산의 아민기를 보호기로 보호하는 단계;

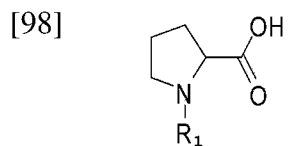
[93] 2) 상기 아민기가 보호된 아미노산을 벤질아민 유도체와 반응시켜 아미노산의 아민기가 보호기로 보호된 벤질옥시벤질아미닐아미노산 유도체를 제조하는 단계; 및

[94] 3) 아민보호기를 제거하는 단계.

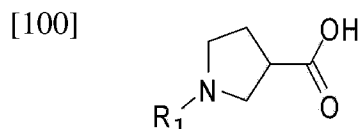
[95] [화학식 5]



[97] [화학식 6]



[99] [화학식 7]



[101] 상기 [화학식 5] 내지 [화학식 7]에서,

[102] R₁은 수소 또는 C₁₋₇알킬이고,

[103] R₂는 C₁₋₇알킬이다.

[104] 먼저, 하기 [화학식 5] 내지 [화학식 7] 중에서 선택되는 아미노산의 아민기를 아민보호기로 보호한다. 상기 아민보호기는 통상적으로 아민보호에 사용되는 것이면 어느 것이든 사용 가능하다.

[105] 다음, 아민기가 보호된 아미노산을 벤질아민 유도체와 반응시켜 아미노산의 아민기가 보호기로 보호된 벤질옥시벤질아미닐아미노산 유도체를 제조한다. 상기 반응은 1 스텝 또는 2 스텝으로 이루어질 수 있다. 상기 반응이 1 스텝인 경우에는 아민기가 보호된 아미노산을 벤질옥시벤질아민 유도체와 반응시키는 것일 수 있고, 상기 반응이 2 스텝인 경우에는 아민기가 보호된 아미노산을 4-히드록시벤질아민과 반응시켜 아미노산의 아민기가 보호기로 보호된 4-히드록시벤질아미닐 아미노산 유도체를 제조한 뒤, 벤질브로마이드 유도체와 반응시키는 것일 수 있다.

[106] 아민보호기는 통상의 아민 제거방법을 이용하여 제거될 수 있으며, 본 발명에서는 과염산으로 처리하였다.

[107] 본 발명에 따른 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체는 아미노산 잔기의

아민이 1차, 2차 또는 3차일 수 있다. 상기 아민이 2차 또는 3차인 경우에는 알킬화 반응을 수행하여 알킬기를 도입시킬 수 있다.

[108] 본 발명에 따르면, 상기 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 통상적인 담체, 보조제 또는 희석제와 혼합하여 통상의 제제화 방법으로 제형화하여 경구투여 또는 비경구투여에 적합한 형태로 제조될 수 있다.

[109] 상기 담체, 보조제 또는 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[110] 또한, 제제화할 경우에는 통상의 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등을 더 포함할 수도 있으며, 마그네슘 스테arate, 탈크 같은 윤활제를 더 첨가할 수도 있다.

[111] 상기 경구투여의 경우에는 정제, 캡슐제, 용액, 시럽제, 현탁제 등의 형태로 제조될 수 있고, 비경구투여의 경우에는 복강, 피하, 근육, 경피에 대한 주사제, 또는 외용제의 형태로 제조될 수 있다.

[112] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 약학조성물은 진균의 성장을 저해 또는 사멸시키는 것으로, 상기 약학조성물 내의 [화학식 1]의 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 유효투여량은 성인을 기준으로 0.01 내지 1,000 mg/day이나, 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

발명의 효과

[113] 본 발명에 따른 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체는 ADME/Tox 시험평가에서 우수한 약물성을 나타내면서 항진균 활성은 우수하며, 간독성, 신독성, 신경독성, 발진, 부종 및 골수억제 등과 같은 종래의 항진균제에서 나타나던 부작용이 없거나 크게 완화시킬 수 있으므로 새로운 진균감염 질환에 대한 치료제로서 유용하게 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[114] 도 1은 본 발명 화합물의 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans* SC5314, ATCC), 칸디다 그라브라타 (*Candida glabrata* BG2, ATCC), 크립토크커스 네오포만스 (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii* H99, ATCC) 및 아스퍼질러스 푸미가투스 균주에 대한 억제 활성을, 암포테리신B (AmpB) 및 플루코나졸 (FCZ)과 비교한 것이다. 도 1에서 KDS1087은 화합물 22, KDS1090은 화합물 26, KDS1092는 화합물 29를 나타낸다. 도면에서 막대그래프의 왼쪽에서부터 KDS1087,

KDS1090, KDS1092, AmpB, 및 FCZ를 의미한다.

[115] 도 2는 여러 종의 아스퍼질러스 푸미가투스 균주에 대한, 본 발명의 화합물 22 (1087), 화합물 26 (1090) 및 화합물 28 (1092) MIC 테스트 결과를, 암포테리신B (AMB)와 비교하여 나타낸 것이다 (평균값을 나타냄). 본 발명의 화합물이 암포테리신B 보다도 높은 저해 활성을 나타냈다. 도면에서 막대그래프의 왼쪽에서부터 KDS1087, KDS1090, KDS1092, 및 AmpB를 의미한다.

[116] 도 3은 여러 종의 칸디다 알비칸 균주에 대한, 본 발명의 화합물 22 (1087), 화합물 26 (1090) 및 화합물 28 (1092) MIC 테스트 결과의 평균 값을 나타낸 것이다. 도면에서 막대그래프의 왼쪽에서부터 KDS1087, KDS1090 및 KDS1092이다.

[117] 도 4는 식물병원성 진균에 대한 본 발명의 화합물 (화합물 26)을 적용한 결과, 매우 우수한 억제 활성을 확인 한 결과이다.

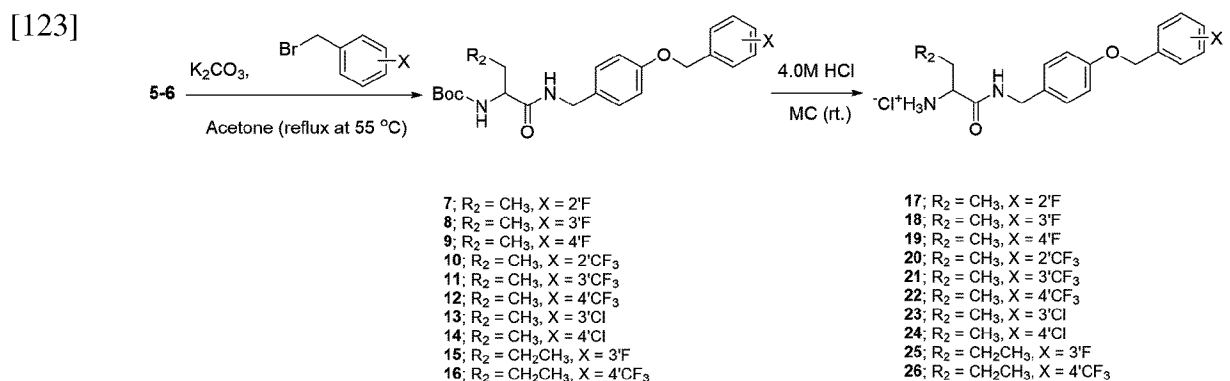
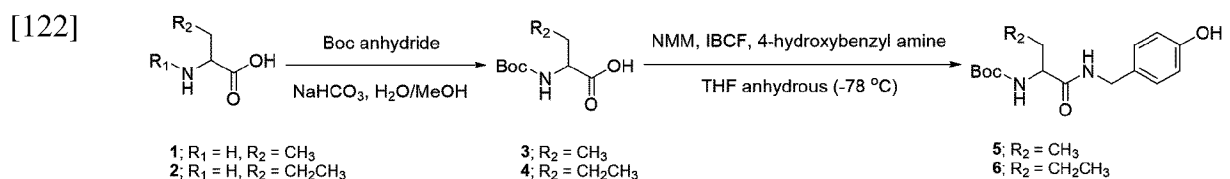
[118] 도 5는 본 발명의 화합물의 다양한 병원성 진균에 대한 억제 활성을, 프로피코나졸 (propiconazole), 디페노코나졸 (defenoconazole) 및 플루디옥소닐 (fludioxonil)과 비교한 것이다.

[119] 도 6은 꿀벌부채명나방 (*Galleria mellonella*) 곤충모델에서 본 발명의 화합물의 약물효능을 평가한 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[120] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응식은 아래와 같다. 하기 반응식에서 영문자 알파벳과 함께 사용되지 않은 숫자는 본 발명에서 제조한 화합물 번호를 나타낸다. 즉, 1은 화합물 1을 나타낸다:

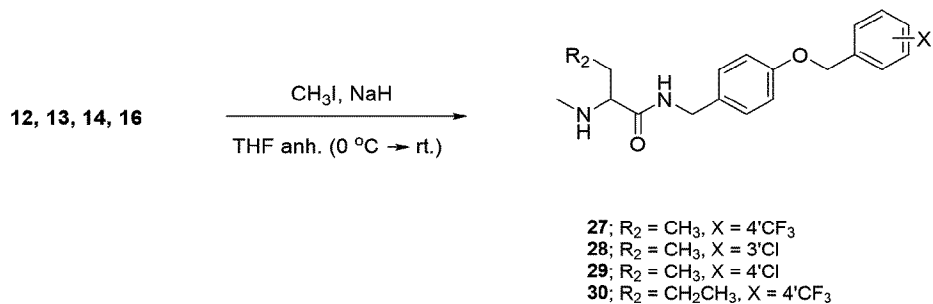
[121] [반응식 1]



[124]

[125] [반응식 2]

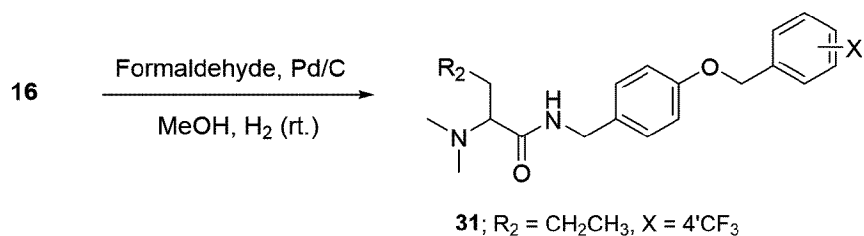
[126]



[127]

[128] [반응식 3]

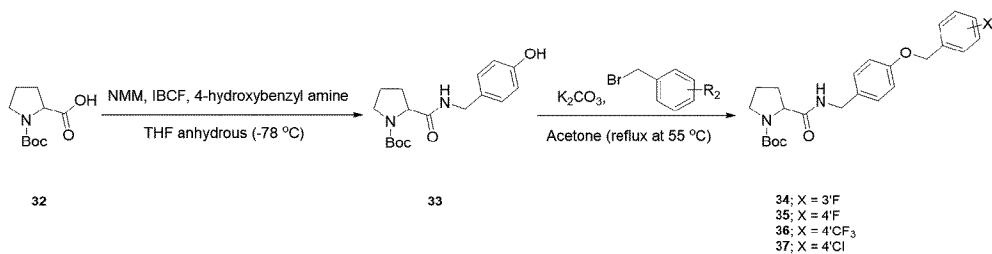
[129]



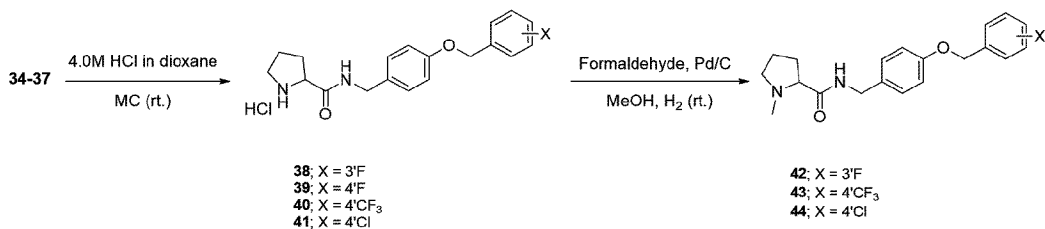
[130]

[131] [반응식 4]

[132]



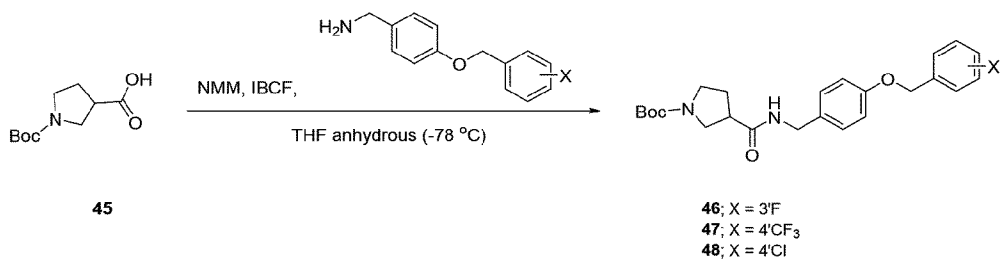
[133]



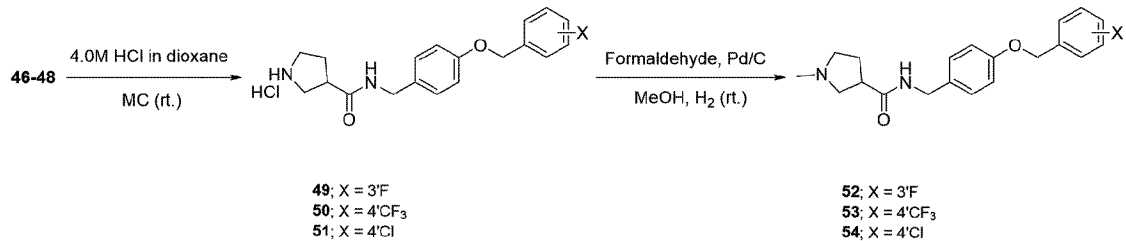
[134]

[135] [반응식 5]

[136]



[137]



[138]

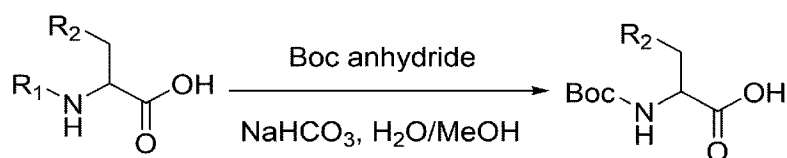
[139] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 합성예는 아래와 같다:

[140]

[141] 합성예 1: 아미노산 아민기 보호

[142] [반응식 6]

[143]



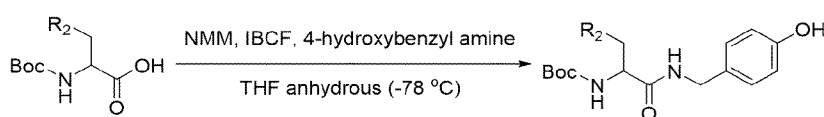
[144] 아미노산(1.0 당량), Boc anhydride(1.5 당량), 소듐 바이카보네이트(1.5 당량)을 증류수:메탄올=1:1인 혼합용매에 용해시키고 상온에서 36-48시간 반응시켰다. 반응 종료 후, 디에틸에테르로 두 번 세척한 뒤, 1.0 M 염산으로 물 층의 pH를 2로 조절한 후 에틸아세테이트(EA)로 추출하였다. 얻어진 유기층은 건조제(소듐설페이트)를 사용하여 수분을 제거하고 감압건조하여 목적하는 화합물인 아민기가 보호기(Boc)로 보호된 아미노산을 얻었다.

[145]

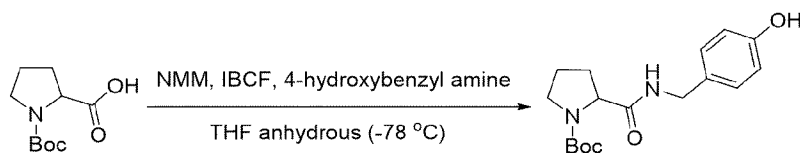
[146] 합성예 2: 4-히드록시벤질아민 결합

[147] [반응식 7]

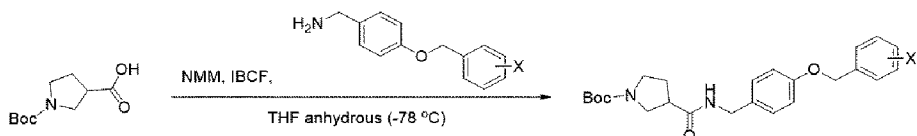
[148]



[149]



[150]



[151] -78 °C의 저온에서 무수 테트라하이드로퓨란에 상기 합성예 1에서 합성한 화합물(0.1 M), N-메틸모폴린(NMM) (0.15 M, 1.5 당량)을 넣고 5분간 교반한 후, 이소부틸클로로포메이트(IBCF) (0.13 M, 1.3 당량)을 추가하여 5분간 교반하고, 다음으로 4-히드록시벤질아민 유도체(0.12 M, 1.2 당량)을 넣고 5분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물의 온도를 상온으로 올린 뒤, 30분 내지 60 분간

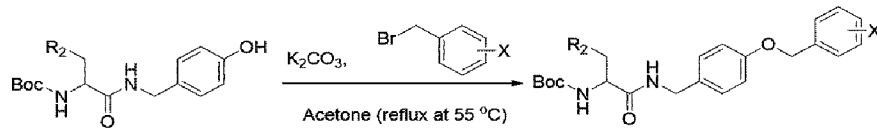
교반하면서 반응 진행여부를 확인하였다. 반응종료 후, 혼합물은 여과 및 감압건조 뒤 실리카겔 컬럼크로마토그래피법으로 정제하였다.

[152]

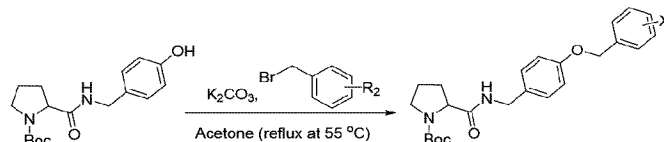
[153] 합성예 3: 벤질브로마이드 결합반응

[154] [반응식 8]

[155]



[156]



[157] 상기 합성예 2의 화합물(1.0 당량), 벤질 브로마이드(1.0-1.2 당량), 포타슘 카보네이트(4.0 당량)을 아세톤에 용해시킨 뒤, 50-60 °C에서 4~12시간 동안 환류시키면서 반응진행을 확인하였다. 반응 종료 후, 반응혼합물은 농축한 뒤 메틸렌클로라이드로 추출하고, 건조제(소듐설페이트)로 유기층에 잔류하는 수분을 제거하였다. 얻어진 유기층은 농축한 다음 실리카겔 컬럼크로마토그래피법으로 정제하였다.

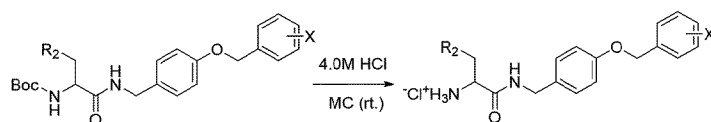
[158]

[159] 합성예 4: 아민 보호기 제거

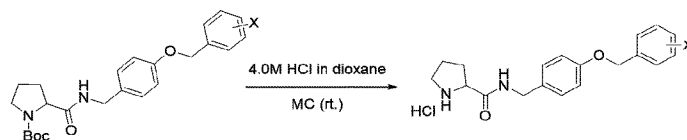
[160] 상기 합성예 3에서 얻은 화합물을 메틸렌클로라이드에 용해시킨 다음 4.0 M 염산을 과량(6-10 당량)을 첨가하고 상온에서 교반하였다. 반응 종료후 생성된 고체를 에틸아세테이트로 세척한 다음 진공상태에서 건조하여 아민보호기(boc)를 제거함으로써 목적하는 1차 아민 구조를 포함하는 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체를 얻었다.

[161] 반응식 9

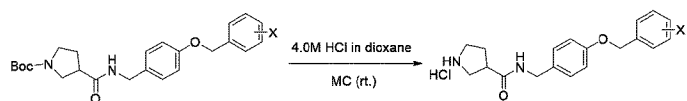
[162]



[163]



[164]

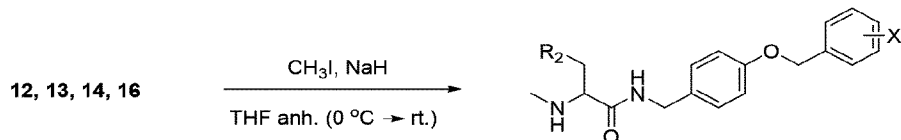


[165]

[166] 합성예 5.1: 알킬레이션 1

[167] 반응식 10

[168]



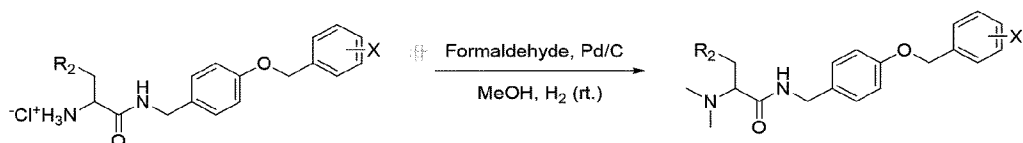
[169] 아미노산이 1차 아민구조인 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체를 알킬레이션 하여 2차 아민 구조로 만들었다. 구체적으로 합성에 4의 화합물(1.0 당량) 및 아이오도메탄(10 당량)을 테트라하이드로퓨란에 용해시킨 다음 0 °C 에서 소듐하이드라이드(10 당량)을 한방울씩 천천히 첨가한 후, 상온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응 종료 후, 반응혼합물을 메틸렌클로라이드로 추출하고 건조제(소듐설페이트)로 수분을 제거한 뒤, 감압 농축하였다. 얻어진 농축물은 실리카겔 컬럼크로마토그래피법으로 정제하였다. 정제된 화합물은 메틸렌클로라이드에 용해시킨 후 4.0M 염산을 6.0-10.0 당량을 첨가하면서 교반하였다. 반응 종료 후, 감압농축한 뒤, 농축물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피법으로 정제하여 2차 아민 구조를 포함하는 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체를 얻었다.

[170]

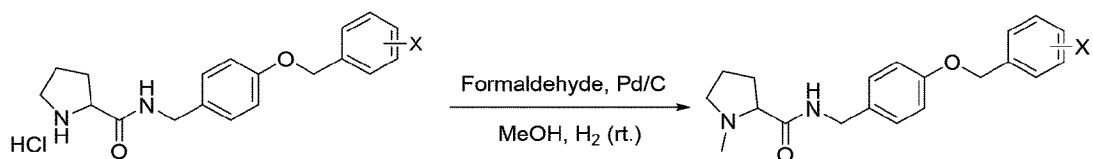
[171] 합성예 5.2:알킬레이션 2

[172] 반응식 11

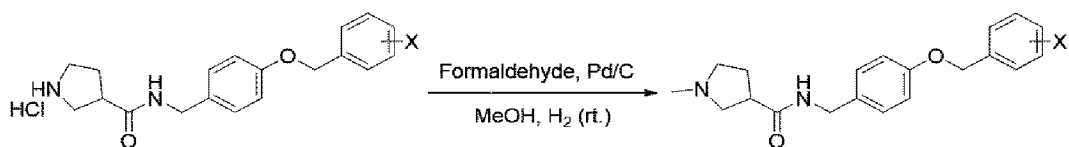
[173]



[174]



[175]



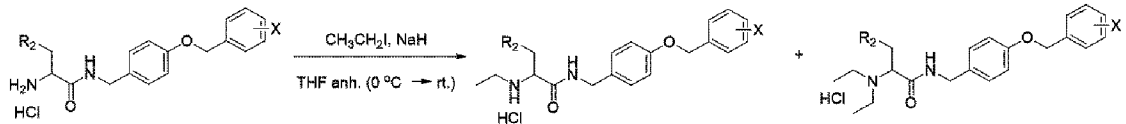
[176] 아미노산이 1차 아민구조인 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체를 알킬레이션 하여 3차 아민 구조로 만들었다. 구체적으로 합성에 4의 화합물(1.0 당량)을 메탄올에 용해시킨 다음, 포르말데하이드(37% by weight solution) 및 10% 팔라듐 촉매를 차례로 첨가하여 상온에서 18시간동안 반응하였다. 반응 후, 촉매는 셀라이트로 여과하여 제거한 뒤, 여과된 여액은 감압증발시켰다. 반응 혼합물은 메탄올/디에틸에테르로 재결정하여 정제된 목적 화합물을 얻었다.

[177]

[178] 합성예 6: 아민의 에틸레이션과 다이에틸레이션을 위한 일반적 방법

[179] 반응식 12

[180]



[181]

상기 합성에 4에서 얻은 화합물 (1.0 당량)과 아이오도에테인 (0.9 당량)을 테트라하이드로퓨란 용매에 녹이고 소듐하이드라이드(10 당량)를 0 °C에서 아주 천천히 떨어뜨렸다. 반응물을 실온에서 24시간동안 반응시켰다. 반응 완료 후, 다이메틸 클로라이드 용매로 희석하고 증류수로 씻어준 후, 유기층은 소듐 설페이트로 수분을 건조시키고 진공 농축했다. 수득한 잔류물을 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피를 통해 분리 및 정제하였다. 정제된 결과물을 다이메틸 클로라이드 용매에 녹인 후 4.0M 염산 (6.0-10.0 당량)을 넣으며 실온에서 교반한 후, 진공 농축하였다. 수득한 잔류물을 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피를 통해 분리 및 정제하였다.

[182]

발명의 실시를 위한 형태

[183]

이하, 바람직한 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이에 의하여 제한되지 않는다는 것은 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이다.

[184]

[185] 제조예[186] (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)뷰타노익 에시드 (화합물 3)

[187]

상기 반응식 6을 이용하고, 화합물 1 (3.00 g, 29.1 mmol), Boc anhydride (10.00 mL, 43.6 mmol), NaHCO₃ (3.67 g, 43.6 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 3을 합성하였다 (5.89 g, 100%): R_f = 0.50 (DCM 19 : Methanol 1 and few drops of acetic acid); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 12.40 (C(O)OH), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, NH), 3.74-3.82 (m, NHCHCH₂), 1.50-1.73 (m, CH₂CH₃), 1.38 (s, Boc), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).

[188]

[189] (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)펜타노익 에시드 (화합물 4)

[189]

상기 반응식 6을 이용하고, 화합물 2 (3.00 g, 25.6 mmol), Boc anhydride (8.82 mL, 38.4 mmol), NaHCO₃ (3.24 g, 38.4 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 4를 합성하였다 (5.07 g, 91%): R_f = 0.50 (DCM 19 : Methanol 1 and few drops of acetic acid); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 12.38 (C(O)OH), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, NH), 3.81-3.89 (m, NHCHCH₂), 1.47-1.64 (m, CH₂CH₃), 1.38 (s, Boc), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).

[190]

[191] (R)/(S)-tert-부틸(1-((4-하이드록시벤질)아미노)-1-옥소뷰타-2-닐)카바메이트(화합물 5)

[191]

상기 반응식 7을 이용하고, 화합물 3 (1.05 g, 5.2 mmol), NMM (0.85 mL, 7.8

mmol), IBCF (0.85 mL, 6.6 mmol), 4-hydroxybenzylamine (0.76 g, 6.2 mmol)를 반응시켜 연분홍색 가루 형태의 화합물 5를 합성하였다 (1.27 g, 80%): $R_f = 0.35$ (EtOAc 1 : n-hexane 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.27 (s, Ar-OH), 8.15 (t, $J = 5.7$ Hz, C(O)NH), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 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, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3). (R)/(S)-tert

-부틸(1-((4-하이드록시벤질)아미노)-1-옥소펜타-2-닐)카바메이트 (화합물 6)

- [192] 상기 반응식 7을 이용하고, 화합물 4 (4.50g, 20.7 mmol), NMM (3.41 mL, 31.1 mmol), IBCF (3.41 mL, 26.3 mmol), 4-hydroxybenzylamine (3.06 g, 24.9 mmol)를 반응시켜 연분홍색 가루 형태의 화합물 6을 합성하였다 (4.09 g, 61%): $R_f = 0.45$ (EtOAc 1 : n-hexane 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.27 (s, Ar-OH), 8.15 (t, $J = 5.7$ Hz, Boc-NH), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 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, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((2-플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부타-2-닐)카바메이트 (화합물 7)

- [193] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 5 (0.10 g, 0.3 mmol), 2-플루오루벤질 브로마이드 (0.07 g, 0.4 mmol), K_2CO_3 (0.18 g, 1.3 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 7을 합성하였다 (0.11 g, 81%): $R_f = 0.60$ (EtOAc 1 : n-hexane 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.22 (t, $J = 5.9$ Hz, 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, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3).

- [194] (R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부타-2-닐)카바메이트 (화합물 8)

- [195] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 5 (0.20 g, 1.0 mmol), 3-플루오루벤질 브로마이드 (0.27 g, 1.2 mmol), K_2CO_3 (0.55 g, 4.0 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 8을 합성하였다 (0.16 g, 39%): $R_f = 0.50$ (EtOAc 1 : n-hexane 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.21 (t, $J = 5.8$ Hz, 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, $J = 8.0$ Hz, 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, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3).

- [196] (R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((4-플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부타-2-닐)카바메이트 (화합물 9)

- [197] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 5 (0.20 g, 0.7 mmol), 4-플루오루벤질 브로마이드 (0.09 g, 0.7 mmol), K_2CO_3 (0.36 g, 2.6 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 9를 합성하였다 (0.24 g, 89%): $R_f = 0.63$ (EtOAc 1 : n-hexane 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.21 (t, $J = 4.7$ Hz, 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 = 7.7 Hz, Boc-NH), 5.06 (s, OCH₂), 4.13-4.28 (m, NHCH₂), 3.79-3.89 (m, NHCHCH₂), 1.45-1.69 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃).
- [198] (R)/(S)-tert-부틸(1-옥소-1-((4-((2-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰타-2-닐)카바메이트 (화합물 10)
- [199] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 5 (0.10 g, 0.3 mmol), 2-(트라이플루오루메틸)벤질 브로마이드 (0.08 g, 0.4 mmol), K₂CO₃ (0.18 g, 1.3 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 10을 합성하였다 (0.13 g, 89%): R_f = 0.63 (EtOAc 1 : n-hexane 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.22 (t, J = 5.7 Hz, 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 = 7.9 Hz, Boc-NH), 5.21 (s, OCH₂), 4.14-4.29 (m, NHCH₂), 3.80-3.88 (m, NHCHCH₂), 1.47-1.69 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, CH₂CH₃).
- [200] (R)/(S)-tert-부틸(1-옥소-1-((4-((3-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰타-2-닐)카바메이트 (화합물 11)
- [201] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 5 (0.30 g, 1.0 mmol), 3-(트라이플루오루메틸)벤질 브로마이드 (0.17 mL, 1.1 mmol), K₂CO₃ (0.54 g, 3.9 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 11을 합성하였다 (0.20 g, 44%): R_f = 0.54 (EtOAc 1 : n-hexane 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.22 (t, J = 5.7 Hz, 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 = 8.1 Hz, Boc-NH), 5.20 (s, OCH₂), 4.14-4.28 (m, NHCH₂), 3.78-3.88 (m, NHCHCH₂), 1.44-1.68 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, CH₂CH₃).
- [202] (R)/(S)-tert-부틸(1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)프로파-2-닐)카바메이트 (화합물 12)
- [203] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 5 (0.30 g, 1.0 mmol), 4-(트라이플루오루메틸)벤질 브로마이드 (0.17 mL, 1.1 mmol), K₂CO₃ (0.54 g, 3.9 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 12를 합성하였다 (0.44 g, 96%): R_f = 0.24 (EtOAc 1 : n-hexane 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.21 (t, J = 5.8 Hz, 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 = 7.9 Hz, Boc-NH), 5.21 (s, OCH₂), 4.13-4.28 (m, NHCH₂), 3.80-3.87 (m, NHCHCH₂), 1.46-1.67 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃).
- [204] (R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((3-클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰타-2-닐)카바메이트 (화합물 13)
- [205] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 5 (0.30 g, 1.0 mmol), 3-클로로벤질 브로마이드 (0.22 g, 1.1 mmol), K₂CO₃ (0.54 g, 3.9 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 13을 합성하였다 (0.38 g, 89%): R_f = 0.54 (EtOAc 1 : n-hexane 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.21 (t, J = 5.9 Hz, 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 = 8.1 Hz, Boc-NH), 5.21 (s, OCH₂), 4.13-4.27 (m, NHCH₂), 3.80-3.88 (m, NHCHCH₂),

- 1.45-1.67 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).
- [206] (R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부타-2-닐)카바메이트 (화합물 14)
- [207] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 5 (0.20 g, 0.7 mmol), 4-클로로벤질 브로마이드 (0.09 mL, 0.7 mmol), K₂CO₃ (0.36 g, 2.6 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물을 합성하였다 (0.28 g, 100%): R_f = 0.50 (EtOAc 1 : n-hexane 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.21 (t, J = 5.9 Hz, 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 = 8.0 Hz, Boc-NH), 5.08 (s, OCH₂), 4.13-4.27 (m, NHCH₂), 3.79-3.87 (m, NHCHCH₂), 1.45-1.68 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃).
- [208] (R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜타-2-닐)카바메이트 (화합물 15)
- [209] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 6 (0.50 g, 1.6 mmol), 3-플루오루벤질 브로마이드 (0.31 g, 1.6 mmol), K₂CO₃ (0.86 g, 6.2 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물을 합성하였다 (0.62 g, 92%): R_f = 0.33 (EtOAc 1 : n-hexane 3); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.20 (t, J = 5.8 Hz, 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 = 8.0 Hz, Boc-NH), 5.11 (s, OCH₂), 4.13-4.25 (m, NHCH₂), 3.86-3.94 (m, NHCHCH₂), 1.41-1.60 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 1.20-1.32 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [210] (R)/(S)-tert-부틸(1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)펜타-2-닐)카바메이트 (화합물 16)
- [211] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 6 (0.50 g, 1.6 mmol), 4-(트라이플루오루메틸)벤질 브로마이드 (0.39 g, 1.6 mmol), K₂CO₃ (0.86 g, 6.2 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물을 합성하였다 (0.70 g, 94%): R_f = 0.37 (EtOAc 1 : n-hexane 3); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.20 (t, J = 5.9 Hz, 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 = 8.2 Hz, Boc-NH), 5.21 (s, OCH₂), 4.13-4.25 (m, NHCH₂), 3.86-3.94 (m, NHCHCH₂), 1.41-1.60 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 1.18-1.32 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [212] (R)/(S)-1-((4-((2-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부타-2-아미노)클로라이드 (화합물 17)
- [213] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 7 (0.09 g, 0.22 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (0.38 mL, 10.8 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 17을 합성하였다 (0.02 g, 22%): R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.85 (t, J = 5.3 Hz, C(O)NH), 8.06 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.38-7.57 (m, ArH), 7.20-7.29 (m, ArH), 6.97-7.02 (m, ArH), 5.13 (s, OCH₂), 4.22-4.34 (m, NHCH₂), 3.66-3.72 (m, NH₃CHCH₂), 1.70-1.80 (m, CH₂CH₃), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃).

- [214] (R)/(S)-1-((4-((3-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 18)
- [215] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 8 (0.14 g, 0.36 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (0.63 mL, 18.0 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 18을 합성하였다 (0.10 g, 88%); R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.85 (t, J = 5.3 Hz, 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 = 7.5 Hz, CH_2CH_3).
- [216] (R)/(S)-1-((4-((4-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 19)
- [217] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 9 (0.14 g, 0.36 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (0.63 mL, 18.0 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 19를 합성하였다 (0.10 g, 88%); R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.86 (t, J = 5.7 Hz, 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 = 7.5 Hz, CH_2CH_3).
- [218] (R)/(S)-1-옥소-1-((4-((2-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)부탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 20)
- [219] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 10 (0.10 g, 0.21 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (0.37 mL, 10.7 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 20을 합성하였다 (0.09 g, 99%); R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.88 (t, J = 5.6 Hz, 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 = 7.4 Hz, CH_2CH_3).
- [220] (R)/(S)-1-옥소-1-((4-((3-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)부탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 21)
- [221] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 11 (0.09 g, 0.19 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (0.33 mL, 9.7 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 21을 합성하였다 (0.07 g, 93%); R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.86 (t, J = 5.7 Hz, 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 = 7.5 Hz, CH_2CH_3).
- [222] (R)/(S)-1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)부탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 22)
- [223] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 12 (0.40 g, 0.86 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (1.49 mL, 42.8 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 22를 합성하였다 (0.33 g, 97%); R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.89 (t, J = 5.7 Hz, 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, OCH₂), 4.22-4.34 (m, NHCH₂), 3.67-3.72 (m, NH₃CHCH₂), 1.70-1.80 (m, CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃).
- [224] (R)/(S)-1-((4-((3-(클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 23)
- [225] 상기 반응식 9를 이용하여고, 화합물 13 (0.30 g, 0.7 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (1.20 mL, 34.7 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 23을 합성하였다 (0.25 g, 97%): R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.91 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.20 (broad, NH₃⁺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, OCH₂), 4.21-4.33 (m, NHCH₂), 3.69-3.74 (m, NH₃CHCH₂), 1.71-1.81 (m, CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃).
- [226] (R)/(S)-1-((4-((4-(클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 24)
- [227] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 14 (0.10 g, 0.2 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (0.40 mL, 11.5 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 24를 합성하였다 (0.08 g, 98%): R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.86 (t, J = 5.8 Hz, C(O)NH), 8.15 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.44-7.46 (m, ArH), 7.19-7.24 (m, ArH), 6.95-7.00 (m, ArH), 5.10 (s, OCH₂), 4.21-4.33 (m, NHCH₂), 3.67-3.73 (m, NH₃CHCH₂), 1.70-1.80 (m, CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃).
- [228] (R)/(S)-1-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소페테인-2-아미니움 클로라이드 (화합물 25)
- [229] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 15 (0.55 g, 1.3 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (2.22 mL, 64.0 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 25를 합성하였다 (0.43 g, 92%): R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.90 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.16 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.40-7.47 (m, ArH), 7.11-7.30 (m, ArH), 6.96-7.01 (m, ArH), 5.13 (s, OCH₂), 4.24-4.30 (m, NHCH₂), 3.71-3.77 (m, NH₃CHCH₂), 1.65-1.73 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.23-1.35 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [230] (R)/(S)-1-((4-((4-(트라이플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소페테인-2-아미니움 클로라이드 (화합물 26)
- [231] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 16 (0.65 g, 1.4 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (2.34 mL, 67.5 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 26을 합성하였다 (0.39 g, 70%): R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.89 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.15 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.63-7.79 (m, ArH), 7.20-7.25 (m, ArH), 6.96-7.02 (m, ArH), 5.23 (s, OCH₂), 4.25-4.29 (m, NHCH₂), 3.71-3.77 (m, NH₃CHCH₂), 1.65-1.72 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.23-1.35 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [232] (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)뷰타나마이드 (화합물 27)

- [233] 상기 반응식 10을 이용하고, 상기 화합물 12 (0.40 g, 0.86 mmol), NaH (10 당량), CH₃I (10 당량)을 반응시켜 메틸레이션 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl in dioxane (1.49 mL, 42.8 mmol)를 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 화합물 27을 합성하였다 (0.30 g); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.89 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.09 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.61-7.82 (m, ArH), 7.20-7.25 (m, ArH), 6.98-7.03 (m, ArH), 5.18 (s, OCH₂), 4.22-4.34 (m, NHCH₂), 3.67-3.72 (m, NHCHCH₂), 2.39 (s, NHCH₃), 1.70-1.80 (m, CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃).
- [234] (R)/(S)-N-(4-((3-클로로벤질)옥시)벤질)-2-(메틸아미노)부타나마이드 (화합물 28)
- [235] 상기 반응식 10을 이용하여 화합물 13 (1 당량), NaH (10 당량), CH₃I (10 당량)을 반응 시켜서 메틸레이션 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl in dioxane (6 당량)를 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 화합물 28을 합성하였다 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.92 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.19 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.40-7.49 (m, ArH), 7.11-7.32 (m, ArH), 6.96-7.03 (m, ArH), 5.14 (s, OCH₂), 4.24-4.31 (m, NHCH₂), 3.72-3.77 (m, NHCHCH₂), 2.38 (s, NHCH₃), 1.68-1.79 (m, CH₂CH₃), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃).
- [236] (R)/(S)-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)-2-(메틸아미노)부타나마이드 (화합물 29)
- [237] 상기 반응식 10을 이용하고, 화합물 14 (1 당량), NaH (10 당량), CH₃I (10 당량)을 반응 시켜서 메틸레이션 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl in dioxane (6 당량)를 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 화합물 29를 합성하였다 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.88 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.07 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.62-7.81 (m, ArH), 7.21-7.26 (m, ArH), 6.97-7.04 (m, ArH), 5.13 (s, OCH₂), 4.22-4.31 (m, NHCH₂), 3.71-3.77 (m, NHCHCH₂), 2.40 (s, NHCH₃), 1.69-1.79 (m, CH₂CH₃), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃).
- [238] (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 30)
- [239] 상기 반응식 10을 이용하고, 화합물 12 (0.40 g, 0.86 mmol), NaH (10 당량), CH₃I (10 당량)을 반응 시켜서 메틸레이션 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl in dioxane (1.49 mL, 42.8 mmol)를 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 화합물 27을 합성하였다 (0.30 g); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.89 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.09 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.61-7.82 (m, ArH), 7.20-7.25 (m, ArH), 6.98-7.03 (m, ArH), 5.15 (s, OCH₂), 4.22-4.34 (m, NHCH₂), 3.67-3.72 (m, NHCHCH₂), 2.39 (s, NHCH₃), 1.63-1.72 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.22-1.35 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [240] (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 31)
- [241] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 26 (0.31 g, 0.7 mmol), 트라이에틸아민 (0.10 mL, 0.7 mmol), 포르말데하이드 (0.15 mL), 팔라듐 촉매 (0.15 g)를 반응시켜 흰

가루 형태의 화합물 31을 합성하였다; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.22 (t, J = 539 Hz, C(O)NH), 7.63-7.79 (m, ArH), 7.17-7.22 (m, ArH), 6.94-6.99 (m, ArH), 5.21 (s, OCH₂), 4.19-4.24 (m, NHCH₂), 2.70-2.76 (NCH), 2.18 (s, N(CH₃)₂), 1.65-1.73 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.20-1.35 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[242] (R)/(S)-tert-부틸-2-((4-((3-플루오르벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 34)

[243] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 33 (2.00 g, 9.3 mmol), 3-플루오르벤질 브로마이드 (2.63 g, 11.2 mmol), K₂CO₃ (5.14 g, 37.2 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 34를 합성하였다 (3.91 g, 98%); R_f = 0.27 (EtOAc 1 : n-hexane 5); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.27 (t, J = 5.8 Hz, 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 = 7.8 Hz, Boc-NH), 5.12 (s, OCH₂), 4.00-4.30 (m, NCH, NHCH₂), 3.02-3.45 (NCHCH₂CH₂CH₂), 1.70-2.15 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 1.30 (s, Boc).

[244] (R)/(S)-tert-부틸-2-((4-((4-플루오르벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 35)

[245] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 33, 4-플루오르벤질 브로마이드, K₂CO₃를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 35를 합성하였다; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.27 (t, J = 5.8 Hz, C(O)NH), 7.35-7.45 (m, ArH), 7.15-7.25 (m, ArH), 7.05-7.10 (m, ArH), 6.85-6.95 (m, ArH), 5.01 (s, OCH₂), 4.20-4.60 (m, NCH, NHCH₂), 2.10-2.50 (NCHCH₂CH₂CH₂), 1.80-2.00 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 1.25 (s, Boc).

[246] (R)/(S)-tert-부틸-2-((4-((4-(트라이플루오르메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 36)

[247] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 33, 4-(트라이플루오르메틸)벤질 브로마이드, K₂CO₃를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 36을 합성하였다; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.25 (t, J = 5.7 Hz, 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, OCH₂), 4.20-4.60 (m, NCH, NHCH₂), 2.10-2.40 (NCHCH₂CH₂CH₂), 1.80-1.95 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 1.25 (s, Boc).

[248] (R)/(S)-tert-부틸-2-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 37)

[249] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 33, 4-클로로벤질 브로마이드, K₂CO₃를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 37을 합성하였다; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.28 (t, J = 5.9 Hz, 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, OCH₂), 4.20-4.60 (m, NCH, NHCH₂), 2.10-2.40 (NCHCH₂CH₂CH₂), 1.80-1.95 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 1.27 (s, Boc).

[250] (R)/(S)-N-(4-((3-플루오르벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 38)

[251] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 34 (1.00 g, 2.3 mmol), 4.0 M HCl in dioxane

- (7.32 mL, 233.0 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 38을 합성하였다 (0.77 g, 100%): $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : Acetone 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.99 (t, $J = 5.5$ Hz, C(O)NH), 8.55 (broad, $\text{NH}_2\text{+Cl}$), 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, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.24-2.34 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$), 1.77-1.93 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$).
- [252] (R)/(S)-N-(4-((4-플루오로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 39)
- [253] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 35 (1.00 g, 2.3 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (4.05 mL, 117.0 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 39를 합성하였다 (0.84 g, 99%): $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : Acetone 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.04 (t, $J = 5.7$ Hz, C(O)NH), 8.55 (broad, $\text{NH}_2\text{+Cl}$), 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, $\text{NHCHCH}_2\text{CHHCH}_2$), 2.25-2.35 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHHCH}_2$), 1.77-1.94 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHHCH}_2$).
- [254] (R)/(S)-N-(4-((4-(트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 40)
- [255] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 36 (1.00 g, 2.09 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (3.63 mL, 104.0 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 40을 합성하였다 (0.85 g, 98%): $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : Acetone 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.98 (t, $J = 5.8$ Hz, C(O)NH), 8.56 (broad, $\text{NH}_2\text{+Cl}$), 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, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.23-2.35 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$), 1.77-1.93 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$).
- [256] (R)/(S)-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 41)
- [257] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 37 (1.00 g, 2.09 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (3.63 mL, 104.0 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 41을 합성하였다 (0.85 g, 98%): $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : Acetone 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.97 (t, $J = 5.4$ Hz, C(O)NH), 8.57 (broad, $\text{NH}_2\text{+Cl}$), 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, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.25-2.36 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$), 1.70-1.83 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$).
- [258] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((3-플루오로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 42)
- [259] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 38 (0.31 g, 0.7 mmol), 포르말데하이드 (0.15 mL), 팔라듐 촉매 (0.15 g)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 42를 합성하였다; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.57 (t, $J = 5.2$ Hz, 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, OCH₂), 4.33-4.37 (m, NHCH₂), 3.10-3.17 (m, NCHCHHCH₂CH₂), 2.85-2.91 (m, NCHCHHCH₂CH₂), 2.34 (s, NCH₃), 2.17-2.32 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 1.82-1.92 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 1.67-1.82 (m, NCHCH₂CH₂CH₂).

[260] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-(트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 43)

[261] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 40 (0.31 g, 0.7 mmol), 트라이에틸아민 (0.10 mL, 0.7 mmol), 포르말데하이드 (0.15 mL), 팔라듐 촉매 (0.15 g)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 43을 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.62-7.67 (m, ArH), 7.52-7.62 (t, J = 5.4 Hz, C(O)NH, m, ArH), 7.18-7.23 (m, ArH), 6.90-6.96 (m, ArH), 5.12 (s, OCH₂), 4.33-4.45 (m, NHCH₂), 3.00-3.10 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 2.90-2.98 (m, NCHCHHCH₂CH₂), 2.37 (s, NCH₃), 2.30-2.40 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 2.18-2.30 (m, NCHCHHCH₂CH₂).

[262] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 44)

[263] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 41 (0.31 g, 0.7 mmol), 포르말데하이드 (0.15 mL), 팔라듐 촉매 (0.15 g)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 44를 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.75 (t, J = 5.4 Hz, 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, OCH₂), 4.34-4.45 (m, NHCH₂), 3.00-3.09 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 2.90-2.99 (m, NCHCHHCH₂CH₂), 2.35 (s, NCH₃), 2.28-2.40 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 2.18-2.30 (m, NCHCHHCH₂CH₂).

[264] (R)/(S)-tert-부틸-3-((4((3-플루오로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 46)

[265] 상기 반응식 7을 이용하고, 화합물 45 (1.00 g, 4.6 mmol), NMM (0.77 mL, 7.0 mmol), IBCF (0.76 mL, 5.8 mmol), 4-[(3-플루오로페닐)메톡시]-벤젠메테인아민-하이드로클로라이드 (1.47 g, 5.5 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 46을 합성하였다 (1.97 g, 99%); R_f = 0.30 (EtOAc 1 : n-hexane 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.57 (t, J = 5.2 Hz, C(O)NH), 7.32-7.39 (m, ArH), 7.11-7.24 (m, ArH), 6.89-6.94 (m, ArH), 5.07 (s, OCH₂), 4.33-4.37 (m, NHCH₂), 3.21-3.68 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 2.85-2.98 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 2.00-2.12 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 1.45 (s, Boc).

[266] (R)/(S)-tert-부틸-3-((4((4-(트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 47)

[267] 상기 반응식 7을 이용하고 화합물 45 (1.00 g, 4.6 mmol), NMM (0.77 mL, 7.0 mmol), IBCF (0.76 mL, 5.8 mmol), 4-[(4-(트라이플루오로메틸)페닐)메톡시]-벤젠메테인아민-하이드로클로라이드 (1.75 g, 5.5 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 47을 합성하였다 (2.20 g,

- 99%): $R_f = 0.33$ (EtOAc 1 : n-hexane 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.78 (t, $J = 5.3$ Hz, 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, OCH₂), 4.37-4.42 (m, NHCH₂), 3.53-3.67 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 3.47-3.53 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 2.78-2.89 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 2.06-2.13 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 1.45 (s, Boc).
- [268] (R)/(S)-tert-부틸-3-((4((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 48)
- [269] 상기 반응식 7을 이용하여 화합물 45 (1.00 g, 4.6 mmol), NMM (0.77 mL, 7.0 mmol), IBCF (0.76 mL, 5.8 mmol), 4-[(4-(트라이플루오루메틸)페닐)메톡시]-벤젠메테인아민-하이드로클로라이드 (1.75 g, 5.5 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 48을 합성하였다 (2.20 g, 99%): $R_f = 0.33$ (EtOAc 1 : n-hexane 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.80 (t, $J = 5.4$ Hz, 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, OCH₂), 4.37-4.42 (m, NHCH₂), 3.53-3.67 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 3.47-3.53 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 2.78-2.89 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 2.06-2.13 (m, NCH₂CHCH₂CH₂), 1.45 (s, Boc).
- [270] (R)/(S)-2-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-니움 클로라이드 (화합물 49)
- [271] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 46 (1.00 g, 2.3 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (4.05 mL, 116.7 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 49를 합성하였다 (0.84 g, 99%): $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : Acetone 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.13 (broad, NH₂⁺Cl⁻), 8.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 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, OCH₂), 4.15-4.27 (m, NHCH₂), 3.04-3.32 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂), 1.88-2.20 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂).
- [272] (R)/(S)-2-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-니움 클로라이드 (화합물 50)
- [273] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 47 (1.00 g, 2.09 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (3.63 mL, 104.5 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 50을 합성하였다 (0.86 g, 99%): $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : Acetone 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.13 (broad, NH₂⁺Cl⁻), 8.65 (t, $J = 5.6$ Hz, C(O)NH), 7.60-7.71 (m, ArH), 7.20-7.27 (m, ArH), 6.95-7.01 (m, ArH), 5.20 (s, OCH₂), 4.28-4.35 (m, NHCH₂), 3.36-3.56 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂), 2.27-2.39 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂), 2.10-2.20 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂).
- [274] (R)/(S)-2-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-니움 클로라이드 (화합물 51)
- [275] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 48 (1.00 g, 2.09 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (3.63 mL, 104.5 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 51을 합성하였다 (0.86 g, 99%): $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : Acetone 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.12 (broad, NH₂⁺Cl⁻), 8.63 (t, $J = 5.6$ Hz, C(O)NH), 7.60-7.70 (m, ArH), 7.20-7.29 (m, ArH),

- 6.92-7.01 (m, ArH), 5.18 (s, OCH₂), 4.27-4.35 (m, NHCH₂), 3.38-3.56 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂), 2.25-2.40 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂), 2.10-2.20 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂).
- [276] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드 (화합물 52)
- [277] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 49 (0.14 g, 0.4 mmol), 포르말데하이드 (0.03 mL), 팔라듐 촉매 (0.07 g)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 52를 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.57 (t, J = 5.2 Hz, 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, OCH₂), 4.29-4.31 (m, NHCH₂), 2.93-3.05 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂), 2.78-2.85 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂), 2.50-2.64 (m, NHCH₂CHCH₂CH₂), 2.39 (s, NCH₃), 2.02-2.15 (m, m, NHCH₂CHCH₂CH₂).
- [278] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-(트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드 (화합물 53)
- [279] 상기 반응식 11을 이용고, 화합물 50 (0.14 g, 0.4 mmol), 포르말데하이드 (0.03 mL), 팔라듐 촉매 (0.07 g)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 53을 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.62-7.69 (m, ArH), 7.52-7.57 (m, ArH), 7.17-7.23 (m, ArH), 7.02 (t, J = 5.4 Hz, C(O)NH), 6.89-6.95 (m, ArH), 5.12 (s, OCH₂), 4.30-4.45 (m, NHCH₂), 2.75-2.95 (m, NCH₂CH₂CHCH₂), 2.27-2.50 (m, NCH₂CH₂CHCH₂), 2.35 (s, NCH₃), 1.95-2.25 (m, NCH₂CHCH₂CH₂).
- [280] (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드 (화합물 54)
- [281] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 51 (0.14 g, 0.4 mmol), 포르말데하이드 (0.03 mL), 팔라듐 촉매 (0.07 g)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 54를 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.60-7.69 (m, ArH), 7.50-7.57 (m, ArH), 7.17-7.25 (m, ArH), 7.05 (t, J = 5.4 Hz, C(O)NH), 6.89-6.95 (m, ArH), 5.10 (s, OCH₂), 4.32-4.43 (m, NHCH₂), 2.75-2.95 (m, NCH₂CH₂CHCH₂), 2.25-2.51 (m, NCH₂CH₂CHCH₂), 2.34 (s, NCH₃), 1.94-2.27 (m, NCH₂CHCH₂CH₂).
- [282] (R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((3,4-클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부타-2-닐)카바메이트 (화합물 55)
- [283] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 5 (0.20 g, 0.7 mmol), 3,4-클로로벤질 브로마이드 (0.09 mL, 0.7 mmol), K₂CO₃ (0.36 g, 2.6 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 55를 합성하였다 (0.28 g, 100%); R_f = 0.50 (EtOAc 1 : n-hexane 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.21 (t, J = 5.9 Hz, 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 = 8.0 Hz, Boc-NH), 5.08 (s, OCH₂), 4.13-4.27 (m, NHCH₂), 3.79-3.87 (m, NHCHCH₂), 1.45-1.68 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃).
- [284] (R)/(S)-tert-부틸(1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)펜타-2-닐)카바메이트 (화합물 56)

- [285] 상기 반응식 8을 이용하고, 화합물 6 (1.00 g, 3.2 mmol), 3,4-다이클로로벤질 브로마이드 (0.57 mL, 3.9 mmol), K₂CO₃ (1.79 g, 13.0 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 56을 합성하였다 (0.75 g, 50%): R_f = 0.24 (EtOAc 1 : n-hexane 2); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.22 (t, J = 5.9 Hz, 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 = 7.8 Hz, Boc-NH), 5.12 (s, OCH₂), 4.10-4.30 (m, NHCH₂), 3.78-3.90 (m, NHCH₂), 1.41-1.70 (m, CH₂CH₃), 1.38 (s, Boc), 0.87 (t, J = 7.8 Hz, CH₂CH₃).
- [286] (R)/(S)-1-((4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 57)
- [287] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 55 (0.29 g, 0.6 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (1.05 mL, 30.1 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 57을 합성하였다 (0.24 g, 95%): R_f = 0.30 (CH₂Cl₂ 9 : MeOH 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.85 (t, J = 5.6 Hz, C(O)NH), 8.10 (broad, NH₃⁺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, OCH₂), 4.20-4.38 (m, NHCH₂), 3.65-3.78 (m, NH₃CHCH₂), 1.70-1.80 (m, CH₂CH₃), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).
- [288] (R)/(S)-1-((4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소헵테인-2-아미니움 클로라이드 (화합물 58)
- [289] 상기 반응식 9를 이용하고, 화합물 56 (0.65 g, 1.4 mmol), 4.0 M HCl in dioxane (2.34 mL, 67.5 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 58을 합성하였다 (0.39 g, 70%): R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.99 (t, J = 7.3 Hz, C(O)NH), 8.26 (broad, NH₃⁺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, OCH₂), 4.18-4.38 (m, NHCH₂), 3.70-3.83 (m, NH₃CHCH₂), 1.60-1.80 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.20-1.40 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 9.6 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [290] (R)/(S)-2-(다이메틸아미노)-N-(4-((4-트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)뷰타나마이드 (화합물 59)
- [291] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 22 (0.10 g, 0.2 mmol), 트라이에틸아민 (0.20 mL, 1.4 mmol), 포르말데하이드 (0.03 mL), 팔라듐 촉매 (0.10 g)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 59를 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.23 (t, J = 5.9 Hz, 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, OCH₂), 4.17-4.24 (m, NHCH₂), 2.70-2.76 (NCH), 2.18 (s, N(CH₃)₂), 1.48-1.63 (m, CH₂CH₃), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).
- [292] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이메틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 60)
- [293] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 57 (0.20 g, 0.5 mmol), 트라이에틸아민 (0.40 mL, 2.9 mmol), 포르말데하이드 (0.11 mL), 팔라듐 촉매 (0.04 g)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 60을 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.23 (t, J = 5.8 Hz, 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, OCH₂), 4.10-4.30 (m, NHCH₂), 2.80-2.90 (NCH), 2.19 (s, N(CH₃)₂), 1.40-1.63 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.25-1.30 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [294] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이메틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 61)
- [295] 상기 반응식 11을 이용하고, 화합물 58 (0.31 g, 0.7 mmol), 트라이에틸아민 (0.10 mL, 0.7 mmol), 포르말데하이드 (0.15 mL), 팔라듐 촉매 (0.15 g)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 61을 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.23 (t, J = 5.7 Hz, 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, OCH₂), 4.10-4.30 (m, NHCH₂), 2.79-2.89 (NCH), 2.18 (s, N(CH₃)₂), 1.40-1.60 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.23-1.31 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [296] (R)/(S)-2-(에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)뷰타나마이드 (화합물 62)
- [297] 상기 반응식 12를 이용하고, 화합물 22 (0.10 g, 0.3 mmol), 트라이에틸아민 (0.21 mL, 1.5 mmol), 아이오도에테인 (0.10 mL)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 62를 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 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, OCH₂), 4.34-4.45 (m, NHCH₂), 3.03-3.09 (NCH), 2.52-2.67 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.75-1.87 (m, CHHCH₃), 1.55-1.68 (m, CHHCH₃, CH₂CH₂CH₃), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [298] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(에틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 63)
- [299] 상기 반응식 12를 이용하고, 화합물 57 (0.10 g, 0.7 mmol), 트라이에틸아민 (0.21 mL, 1.5 mmol), 아이오도에테인 (0.10 mL)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 63을 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 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, OCH₂), 4.30-4.45 (m, NHCH₂), 3.10-3.25 (NCH), 2.48-2.67 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.75-1.88 (m, CHHCH₃), 1.53-1.69 (m, CHHCH₃, CH₂CH₂CH₃), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [300] (R)/(S)-2-(에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 64)
- [301] 상기 반응식 12를 이용하고, 화합물 26 (0.13 g, 0.3 mmol), 트라이에틸아민 (0.26 mL, 1.9 mmol), 아이오도에테인 (0.02 mL)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 64를 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.63-7.80 (m, ArH), 7.18-7.30 (m, ArH), 6.90-7.00 (m, ArH), 5.20 (s, OCH₂), 4.19-4.38 (m, NHCH₂), 3.35-3.42 (m, CHCH₂CH₂CH₃), 1.63-1.73 (m, NH), 1.33-1.48 (m, CHHCH₂CH₃, CH₂CH₃), 1.15-1.19 (m, CHHCH₂CH₃), 1.10-1.15 (m, CH₂CH₃), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₃).

- [302] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(에틸아미노)펜타나마이드 (화합물 65)
- [303] 상기 반응식 12를 이용하고, 화합물 58 (0.20 g, 0.5 mmol), 트라이에틸아민 (0.40 mL, 2.9 mmol), 아이오도테테인 (0.04 mL, 0.4 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 65를 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.26 (t, J = 5.9 Hz, C(O)NH), 7.68-7.72 (m, ArH), 7.62-7.68 (m, ArH), 6.74-7.46 (m, ArH), 7.14-7.20 (m, ArH), 6.91-6.99 (m, ArH), 5.11 (s, OCH₂), 4.18-4.25 (m, NHCH₂), 2.92-2.98 (NCH), 2.31-2.48 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.35-1.50 (m, CH₂CH₃), 1.20-1.35 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [304] (R)/(S)-2-(다이에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)뷰타나마이드 (화합물 66)
- [305] 상기 반응식 12를 이용하고, 화합물 22 (0.10 g, 0.3 mmol), 트라이에틸아민 (0.21 mL, 1.5 mmol), 아이오도에테인 (0.10 mL)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 66을 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.20 (t, J = 5.4 Hz, NHCH₂), 7.57-7.70 (m, ArH), 7.10-7.22 (m, ArH), 6.88-7.02 (m, ArH), 5.25 (s, OCH₂), 4.08-4.23 (m, NHCH₂), 3.05-3.13 (m, CHCH₂CH₃), 2.52-2.63 (m, CH₂CH₃), 2.35-2.45 (m, CH₂CH₃), 1.42-1.67 (m, CH₂CH₃), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃, CH₂CH₃), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).
- [306] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이에틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 67)
- [307] 상기 반응식 12를 이용하고, 화합물 57 (0.10 g, 0.7 mmol), 트라이에틸아민 (0.21 mL, 1.5 mmol), 아이오도에테인 (0.10 mL)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 67을 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.16 (t, J = 5.3 Hz, NHCH₂), 7.57-7.72 (m, ArH), 7.10-7.25 (m, ArH), 6.93-7.02 (m, ArH), 5.21 (s, OCH₂), 4.10-4.26 (m, NHCH₂), 3.10-3.18 (m, CHCH₂CH₃), 2.50-2.63 (m, CH₂CH₃), 2.35-2.48 (m, CH₂CH₃), 1.35-1.55 (m, CH₂CH₃), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃, CH₂CH₃), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).
- [308] (R)/(S)-2-(다이에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (68)
- [309] 상기 반응식 12를 이용하고, 화합물 26 (0.13 g, 0.3 mmol), 트라이에틸아민 (0.26 mL, 1.9 mmol), 아이오도에테인 (0.02 mL)을 반응시켜 흰 가루 형태의 68을 합성하였다; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.16 (t, J = 5.4 Hz, NHCH₂), 7.60-7.80 (m, ArH), 7.15-7.25 (m, ArH), 6.90-7.00 (m, ArH), 5.21 (s, OCH₂), 4.12-4.26 (m, NHCH₂), 3.09-3.15 (m, CHCH₂CH₂CH₃), 2.52-2.63 (m, CH₂CH₃), 2.38-2.48 (m, CH₂CH₃), 1.40-1.60 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.20-1.31 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃, CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃).
- [310] (R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이에틸아미노)펜타나마이드 (화합물 69)

[311] 상기 반응식 12를 이용하고, 화합물 58 (0.20 g, 0.5 mmol), 트라이에틸아민 (0.40 mL, 2.9 mmol), 아이오도테테인 (0.04 mL, 0.4 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 69를 합성하였다; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 8.20 (t, $J = 5.4$ Hz, 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, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.50-2.63 (m, CH_2CH_3), 2.37-2.49 (m, CH_2CH_3), 1.40-1.60 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.20-1.33 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3 , CH_2CH_3), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3).

[312]

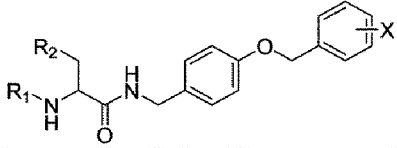
[313] 시험예 1: 항진균 활성 검정 (MIC 분석)

[314] 상기 제조예에서 합성한 화합물 41종을 대상으로 인체 병원성 진균류에 대한 *in vitro* 항진균 활성 (MIC)을 실시하였으며, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다. MIC (Minimum Inhibitory Concentration)를 측정하기 위하여 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*) (*Candida albicans* SC5314, ATCC), 칸디다 그라브라타 (*Candida glabrata*) (*Candida glabrata* BG2, ATCC), 크립토크커스 네오포만스 (*Cryptococcus neoformans*) (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii* H99, ATCC) 균주를 사용하였다. 본 발명의 시험예에서 사용한 모든 균주는 한국미생물보존센터 (Korean Culture Center of Microorganisms, KCCM) 및 ATCC에서 분양받아 사용하였다.

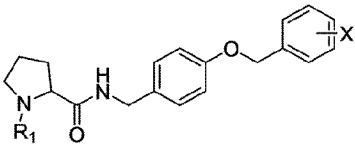
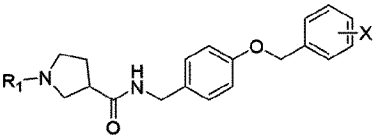
[315] 항진균 활성검정은 미국의 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard) 방법에 따라 시험하고자 하는 시료 용액의 2배 희석 계열에 5×10^2 내지 2.5×10^4 cell/mL의 접종 균액을 접종하여 RPMI 1640 배지 (Thermo Fisher사)에서 칸디다류는 48시간, 크립토크커스 네오포만스 (*Cryptococcus neoformans*) 균주는 72시간 동안 배양한 후 생육여부를 육안으로 관찰하여 조사하였다. 대조군으로는 인체 독성의 문제가 있는 항진균 저해 활성이 매우 우수한 것으로 알려진 암포테리신 B (amphotericin B)과 플루코나졸을 사용하였다. 구체적으로, 먼저 배지를 제조하기 위해, RPMI-1640 파우더 (Sigma; R1383-1L) 8.4 g을 900 ml 증류수에 첨가하였다. 다음, 34.5 g의 MOPS를 넣어 최종 0.165 M의 농도가 되도록 한 후, 100 ml의 20% 글루코오스를 첨가한 후, NaOH를 이용하여 pH 7로 조정하였다. 다음, 필터로 여과 한 후에 섭씨 4도 냉장 조건에서 보관하여 다음 실험에 사용하였다. MIC assay 실험방법 및 순서는 다음과 같다: (a) Overnight 배양한 *Cryptococcus neoformans* 혹은 *Candida albicans* 배양액을 OD600 = 1.0이 되도록 희석, (b) 준비한 RPMI-1640 액체배지에 최종 OD600 = 0.01이 되도록 희석 (100배 희석); (c) *Aspergillus fumigatus*의 경우 1×10^5 conidia/ml 농도로 희석액을 준비; (d) 96 well plate를 이용하여 각 well에 100 μl 의 용액을 넣고 2 μl 의 희석 약물을 준비; (e) 가장 높은 농도의 약물을 넣을 well에 200 μl 의 용액을 넣어 연속희석 (serial dilution)법을 통해 희석; (f) 섭씨 37도 조건에서 48시간 정치배양 후 OD600에서 성장정도를 측정하여 비교. 그 결과를 표 1 및 도 1에 나타내었다. 하기 표 1 및 도 1에서 확인 되는 것과 같이, 본 발명 화합들은 매우 우수한

사용한 병원성 진균에 대해 매우 우수한 저해 활성을 나타냈다.

[316] [표1]

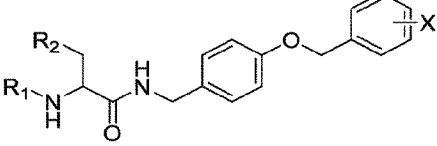
						
화합물	R1	R2	X	MIC (μg/mL)		
				<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
17	H	CH ₃	2-F	64	>128	>128
18	H	CH ₃	3-F	128	>128	>128
19	H	CH ₃	4-F	64	>128	>128
20	H	CH ₃	2-CF ₃	16	64	64
21	H	CH ₃	3-CF ₃	16	64	64
22	H	CH ₃	4-CF ₃	16	64	32
23	H	CH ₃	3-Cl	16	64	64
24	H	CH ₃	4-Cl	16	64	32
25	H	CH ₃ CH ₂	3-F	32	128	64
26	H	CH ₃ CH 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 ₃ CH ₂	4-CF ₃	2	8	8
31	(CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	4	16	16
AmpB				0.125	0.25	0.5

[317] [표 2]

					
화합물명	R1	R2	MIC (μg/mL)		
			<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
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
AmpB			0.125	0.25	0.5

[318]

[319] [표3]

						
화합물	R1	R2	X	MIC (μg/mL)		
				<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
57	H	CH ₃	3,4-Cl	8		
58	H	CH ₃ CH 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 ₃ CH ₂	3,4-Cl	2		
62	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	8		
63	CH ₂ CH ₃	CH ₃	3,4-Cl	4		
64	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	4		
65	CH ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	2		
66	(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃	4-CF ₃	4		
67	(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃	3,4-Cl	2		
68	(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	2		
69	(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	1		
AmpB				0.125	0.25	0.5

[320] 도 2는 여러 종의 아스페질러스 푸미가투스 (KCCM32791, KCCM60031, KCCM60293, KCCM60036, KCCM60031, 및 KCCM60027)에 대한, 본 발명의 화합물 22 (1087), 화합물 26 (1090) 및 화합물 28 (1092) MIC 테스트 결과를, 암포테리신B (AMB)와 비교하여 나타낸 것이다 (평균값을 나타냄). 본 발명의 화합물이 암포테리신B 보다도 높은 저해 활성을 나타냈다. 도 3은 여러 종의 칸디다 알비칸 (KCCM11282, KCCM11474, KCCM12552, KCCM12554, KCCM50235, KCCM50539, KCCM50582, KCCM50573, KCCM12556)에 대한 본 발명의 화합물 22 (1087), 화합물 26 (1090) 및 화합물 28 (1092) MIC 테스트 결과의 평균 값을 나타낸 것이다. 또한, 본 발명의 화합물은 크립토코쿠스 네오포만스, 칸디다 글라브라타, 및 칸디다 알비칸 등에 적용함에 있어서, 항진균제로서 시판 중인 이트라코나졸 (itraconazole) 및 보리코나졸 (voriconazole)과 병용투여시 시너지 효과가 있는 것이 확인되었다 (결과는 나타내지 않음). 이는 특히 아졸에 약물에 내성이 있는 약물과 병용투여 가능성을 제시한다.

[321]

[322] 시험예 2: 식물 병원성 진균 및 백선균에 대한 억제 활성

[323] 식물병원성 진균인 논벼붉은곰팡이병균 (*Fusarium graminearum*, KCTC16656), 및 *Fusarium* (KSU11480, 곡류독소 fumonisin 생산균주)을 YPD 고체배지 (Sigma-Aldrich)에서 배양하고, 본 발명의 화합물 (화합물 26)을 적용한 결과, 매우 우수한 억제 활성이 있는 것으로 확인되었다. 병원성 진균을 고체배지에 도말하여 배양하는 것은 일반적으로 널리 알려진 확립된 방법을 이용하였다. 그 결과를 도 4에 나타내었다. 도 5는 본 발명의 화합물의 억제 활성을 프로피코나졸 (propiconazole), 디페노코나졸 (defenoconazole) 및 플루디옥소닐 (fludioxonil)과 비교한 결과로서, 이들 제제와 유사한 수준의 억제 활성을 갖는 것으로 확인되었다. 도 6은 *Trichophyton tonsurans* (KCCM60442), *Trichophyton tonsurans* (KCCM11866), *Trichophyton rubrum* (KCCM60450), *Trichophyton mentagrophytes* (KCCM11950), *Trichophyton mentagrophytes* (KCCM60449), 및 *Trichophyton mentagrophytes* (KCCM60444) 균주를 YPD 고체배지에서 배양하고, 본 발명의 화합물 (화합물 26)을 가한 후, 억제 활성을 관찰 한 결과를 나타낸다. 도 6에서 확인되는 것과 같이, 본 발명의 화합물을 이들 백선균 및 무좀균에 대해서도 우수한 억제 활성을 보였다.

[324]

[325] 시험예 3: 꿀벌부채명나방(*Galleria mellonella*) 곤충모델(in vivo)을 이용한 약물효능 평가

[326] 병원성 진균인 *Cryptococcus neoformans*의 야생형(H99S)균주를 YPD(yeast extract, peptone and dextrose) 액체 배지에 접종하여 16시간 배양 후, PBS (phosphate buffered saline)에 2번 세척하여 최종 10^6 cells/ml의 샘플을 준비한다. 곤충 모델인 꿀벌부채명나방(*Galleria mellonella*)은 미국 Vanderhorst 제조사에서 배송된 7일 이내의 유충을 이용하며, 무게가 200 ~ 300 mg정도의 개체로 실험 약물 그룹 당 20마리씩 준비한다. 유충의 보행용 복각에 준비한 *C. neoformans* 현탁액 4 μ l를 주사하여 유충 당 4000개 세포의 병원균을 감염시키게 되는데, 이때 Hamilton 사의 자동 주입기 (PB600-1)와 100 μ l 주사기 및 주사 바늘을 이용한다. 병원균 감염 3시간 이후에 각각의 약물 (본 발명의 화합물 18) 희석액을 같은 방식으로 주입하게 되고, 이후 24시간에 한 번씩 이틀간 추가로 약물을 주입하였다. *C. neoformans* 감염 이후 약물 대신 매번 PBS만을 주입한 그룹을 양성 대조군으로 실험하였고, 감염과 약물 주입을 모두 PBS로 대체한 그룹을 음성 대조군으로 실험하였다. 감염 및 약물 주입 후에는 37°C 배양기에서 충분한 습기를 유지할 수 있는 환경에서 매일 유충을 관찰해 생존 정도를 기록하였고, 유충의 색이 검어지고 움직임이 없을 경우 죽은 것으로 판단하였다. 생존 정도를 그린 도표는 GraphPad 사의 Prism 6 프로그램을 이용하여 작성하였다. 대조군과의 유의 정도는 Long-rank(Mantel-Cox)방법을 이용하여 유의 수준을 판단하였다.

- [327] 하기 도 6에 나타난 바와 같이, 진균 감염 후 PBS만 공급받은 유충군은 감염 3일 차에 생존율이 60%로 떨어졌으며, 감염 7일차에는 모두 죽었으나, 본 발명에 따른 약물을 공급한 유충군은 감염 3일 차에는 모두 생존하였으며, 감염 7일차에는 50%의 생존율을 나타내었다. 이에 본 발명에 따른 화합물이 동물모델에서도 항진균 효과를 나타내었으며, 독성이 매우 낮음을 확인하였다.

산업상 이용가능성

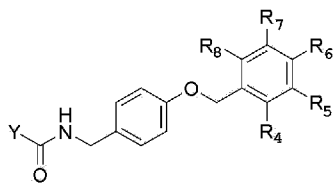
- [328] 본 발명의 신규화합물을 우수한 항진균 효과를 갖는 화합물로서, 항진균제의 개발에 유용하게 이용될 수 있을 것이다. 또한, 광범위한 살진균 활성을 지니고 있어, 인체 감염 진균의 예방 및 치료 뿐만아니라, 동물감염성 진균질환 및 식물병원성 진균의 예방 및 사멸을 위한 항진균 또는 살진균 제제 개발에 이용될 수 있다. 뿐만아니라, 종래 항진균 제제와 함께 사용할 경우 시너지 효과를 나타내므로, 병용투여 제제의 개발에도 이용될 수 있을 것이다.

- [329]

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체, 이것의 염 및/또는 용매화물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_{1-7} 알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬옥시 및 할로젠화 C_{1-7} 알킬옥시 중에서 선택되며,

Y 는 하기 화학식 2 내지 화학식 4 중에서 선택되며,

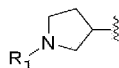
화학식 2



화학식 3



화학식 4



R_1 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-7} 알킬이고,

R_2 는 C_{1-7} 알킬이다.

[청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 C_{1-7} 알킬은 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 C_{1-7} 알킬인 것인, 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체, 이것의 염 및/또는 용매화물.

[청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

(*R*)/(*S*)-1-((4-((2-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 17);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 18);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((4-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 19);

(*R*)/(*S*)-1-옥소-1-((4-((2-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 20);

(*R*)/(*S*)-1-옥소-1-((4-((3-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰

탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 21);
 (R)/(S)-1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰
 탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 22);
 (R)/(S)-1-((4-((3-(클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움
 클로라이드 (화합물 23);
 (R)/(S)-1-((4-((4-(클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움
 클로라이드 (화합물 24);
 (R)/(S)-1-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜테인-2-아미니
 움 클로라이드 (화합물 25);
 (R)/(S)-1-((4-((4-(트라이플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜테인-2-
 아미니움 클로라이드 (화합물 26);
 (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)뷰
 타나마이드 (화합물 27);
 (R)/(S)-N-(4-((3-클로로벤질)옥시)벤질)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드
 (화합물 28);
 (R)/(S)-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드
 (화합물 29);
 (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜
 타나마이드 (화합물 30);
 (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜
 타나마이드 (화합물 31);
 (R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((3-플루오르벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-
 카복실레이트 (화합물 34);
 (R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((4-플루오르벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-
 카복실레이트 (화합물 35);
 (R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((4-(트라이플루오르메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)
 피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 36);
 (R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카
 복실레이트 (화합물 37);
 (R)/(S)-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드
 하이드로클로라이드 (화합물 38)
 (R)/(S)-N-(4-((4-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드
 하이드로클로라이드 (화합물 39);
 (R)/(S)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사
 마이드 하이드로클로라이드 (화합물 40);
 (R)/(S)-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드
 하이드로클로라이드 (화합물 41);
 (R)/(S)-1-메틸-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이

드 (화합물 42);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 43);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 44);

(R)/(S)-tert-부틸-3-((4((3-플루오루벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 46);

(R)/(S)-tert-부틸-3-((4((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 47);

(R)/(S)-tert-부틸-3-((4((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 48);

(R)/(S)-2-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-니움 클로라이드 (화합물 49);

(R)/(S)-2-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-니움 클로라이드 (화합물 50);

(R)/(S)-2-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-니움 클로라이드 (화합물 51);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드 (화합물 52);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드 (화합물 53);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드 (화합물 54);

(R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((3,4-클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부타-2-닐)카바메이트 (화합물 55);

(R)/(S)-tert-부틸(1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)펜타-2-닐)카바메이트 (화합물 56);

(R)/(S)-1-((4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 57);

(R)/(S)-1-((4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜테인-2-아미니움 클로라이드 (화합물 58);

(R)/(S)-2-(다이에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)부타나마이드 (화합물 59);

(R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이에틸아미노)부타나마이드 (화합물 60);

(R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이에틸아미노)부타나마이드 (화합물 61);

(R)/(S)-2-(에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)부

타나마이드 (화합물 62);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질-2-(에틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 63);

(*R*)/(*S*)-2-(에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오르메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 64);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질-2-(에틸아미노)펜타나마이드 (화합물 65);

(*R*)/(*S*)-2-(다이에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오르메틸)벤질)옥시)벤질)뷰타나마이드 (화합물 66);

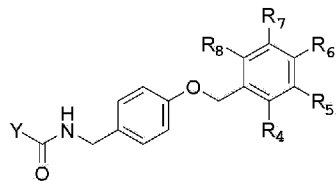
(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질-2-(다이에틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 67);

(*R*)/(*S*)-2-(다이에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오르메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 68); 및

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질-2-(다이에틸아미노)펜타나마이드 (화합물 69)로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나, 또는 이것의 *R*-form과 *S*-form의 라세미 혼합체인 것인, 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체, 이것의 염 및/또는 용매화물.

[청구항 4] 하기 화학식 1로 표시되는 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능 한 염을 유효성분으로 포함하는 진균증 예방 또는 치료용 약학조성물:

[화학식 1]

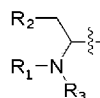


상기 화학식 1에서,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_{1-7} 알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬옥시 및 할로젠화 C_{1-7} 알킬옥시 중에서 선택되며,

Y는 하기 화학식 2 내지 화학식 4 중에서 선택되고,

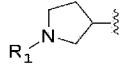
화학식 2



화학식 3



화학식 4



R_1 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-7} 알킬이며,

R_2 는 C_{1-7} 알킬이다.

[청구항 5]

제 4항에 있어서,

칸디다속균, 스포르트리쿰속균, 말라세지아속균, 크립토콕쿠스속균, 아스퍼질러스속균, 폐포자충균 및 무코르속균 중에서 선택되는 균에 항균활성을 가지는 것인, 약학조성물.

[청구항 6]

제 4항에 있어서,

상기 진균증은 뇌수막염, 뇌수막염으로 인한 뇌염증, 피부 칸디다증, 점막 칸디다증, 내장 칸디다증, 요로 칸디다증, 칸디다성 심내막염, 구강인두 칸디다증, 칸디다성 내안구염, 칸디다성 패혈증, 백선균, 어루러기, 스포르트릭스증, 진균성 농양, 진균성 육아종, 화농성 육아종, 마두라 진균증, 폐포자충폐렴, 진신성 크립토콕쿠스증, 피부점막 크립토코쿠스증, 아스퍼질러스증, 공동, 객혈, 알레르기, 진구성 폐결핵, 폐섬유증, 폐낭포, 만성 발열, 기침, 가래, 혈담, 완선, 아구창, 진균감염성 치매 및 접합균증 중에서 선택되는 것인, 약학조성물.

[청구항 7]

제 4항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

(*R*)/(*S*)-1-((4-((2-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 17);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 18);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((4-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 19);

(*R*)/(*S*)-1-옥소-1-((4-((2-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 20);

(*R*)/(*S*)-1-옥소-1-((4-((3-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 21);

(*R*)/(*S*)-1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아미노)뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 22);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3-(클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 23);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((4-(클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소뷰탄-2-아미니움 클로라이드 (화합물 24);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3-(플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜테인-2-아미니움 클로라이드 (화합물 25);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((4-(트라이플루오루벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜테인-2-

아미니움 클로라이드 (화합물 26);

(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)뷰타나마이드 (화합물 27);

(R)/(S)-N-(4-((3-클로로벤질)옥시)벤질)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 28);

(R)/(S)-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드 (화합물 29);

(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 30);

(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(4-((4-트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 31);

(R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((3-플루오르벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 34);

(R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((4-플루오르벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 35);

(R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((4-트라이플루오르메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 36);

(R)/(S)-tert-뷰틸-2-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 37);

(R)/(S)-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 38)

(R)/(S)-N-(4-((4-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 39);

(R)/(S)-N-(4-((4-트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 40);

(R)/(S)-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 하이드로클로라이드 (화합물 41);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 42);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 43);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드 (화합물 44);

(R)/(S)-tert-뷰틸-3-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 46);

(R)/(S)-tert-뷰틸-3-((4-((4-트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 (화합물 47);

(R)/(S)-tert-뷰틸-3-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카

복실레이트 (화합물 48);

(R)/(S)-2-((4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리디-1-니움
클로라이드 (화합물 49);

(R)/(S)-2-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리디
-1-니움 클로라이드 (화합물 50);

(R)/(S)-2-((4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)카바모일)피롤리디-1-니움클로라
이드 (화합물 51);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((3-플루오루벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이
드 (화합물 52);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-
카복사마이드 (화합물 53);

(R)/(S)-1-메틸-N-(4-((4-클로로벤질)옥시)벤질)피롤리딘-3-카복사마이드
(화합물 54);

(R)/(S)-tert-부틸(1-((4-((3,4-클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부타-2-
닐)카바메이트 (화합물 55);

(R)/(S)-tert-부틸(1-옥소-1-((4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)아
미노)펜타-2-닐)카바메이트 (화합물 56);

(R)/(S)-1-((4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소부탄-2-아미
니움 클로라이드 (화합물 57);

(R)/(S)-1-((4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)아미노)-1-옥소펜테인-2-아
미니움 클로라이드 (화합물 58);

(R)/(S)-2-(다이메틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질
)부타나마이드 (화합물 59);

(R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이메틸아미노)부타나
마이드 (화합물 60);

(R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이메틸아미노)부타나
마이드 (화합물 61);

(R)/(S)-2-(에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)부
타나마이드 (화합물 62);

(R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(에틸아미노)부타나마이
드 (화합물 63);

(R)/(S)-2-(에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤질)펜
타나마이드 (화합물 64);

(R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(에틸아미노)펜타나마이
드 (화합물 65);

(R)/(S)-2-(다이에틸아미노)-N-(4-((4-(트라이플루오루메틸)벤질)옥시)벤
질)부타나마이드 (화합물 66);

(R)/(S)-N-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이에틸아미노)부타나

마이드 (화합물 67);

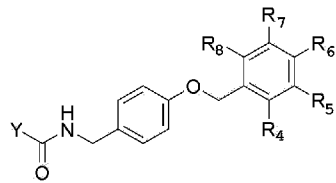
(*R*)/(*S*)-2-(다이에틸아미노)-*N*-(4-((4-(트라이플루오로메틸)벤질)옥시)벤질)펜타나마이드 (화합물 68); 및

(*R*)/(*S*)-*N*-(4-((3,4-다이클로로벤질)옥시)벤질)-2-(다이에틸아미노)펜타나마이드 (화합물 69)로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나, 또는 이것의 *R*-form과 *S*-form의 라세미 혼합체인 것인, 약학조성물.

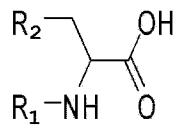
[청구항 8]

- i) 하기 화학식 5 내지 화학식 7 중에서 선택되는 아미노산의 아민기를 보호기로 보호하는 단계;
- ii) 상기 아민기가 보호된 아미노산을 벤질아민 유도체와 반응시켜 아미노산의 아민기가 보호기로 보호된 벤질옥시벤질아미닐아미노산 유도체를 제조하는 단계; 및
- iii) 아민보호기를 제거하는 단계;를 포함하는 하기 화학식 1로 표시되는 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체의 제조방법:

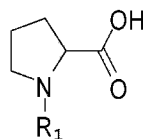
화학식 1



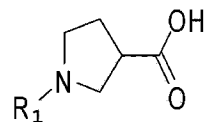
화학식 5



화학식 6



화학식 7

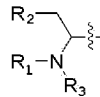


상기 화학식 1에서,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_{1-7} 알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬옥시 및 할로젠화 C_{1-7} 알킬옥시 중에서 선택되며,

Y는 하기 화학식 2 내지 화학식 4 중에서 선택되고,

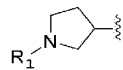
화학식 2



화학식 3



화학식 4

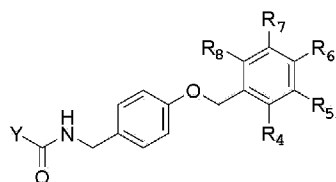


상기 화학식 2 내지 화학식 7에서,

R_1 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-7} 알킬이며,

R_2 은 C_{1-7} 알킬이다.

- [청구항 9] 제 8항에 있어서,
상기 ii) 단계는 아민기가 보호된 아미노산을 벤질옥시벤질아민 유도체와 반응시키는 것인, 제조방법.
- [청구항 10] 제 8항에 있어서,
상기 ii) 단계는 아민기가 보호된 아미노산을 4-히드록시벤질아민과 반응시켜 아미노산의 아민기가 보호기로 보호된 4-히드록시벤질아미닐 아미노산 유도체를 제조한 다음, 벤질브로마이드 유도체와 반응시키는 것인, 제조방법.
- [청구항 11] 제 8항에 있어서,
상기 iii) 단계는 아민보호기를 제거한 다음 알킬레이션 시키는 단계를 더 포함하는 것인, 제조방법.
- [청구항 12] 제 8항에 있어서,
상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 칸디다속균, 스포르트리쿰속균, 말라세지아속균, 크립토코쿠스속균, 아스페질러스속균, 폐포자충균 및 무코르속균 중에서 선택되는 균에 항균활성을 가지는 것을 특징으로 하는 제조방법.
- [청구항 13] 하기 화학식 1로 표시되는 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능 한 염을 유효성분으로 포함하는, 동물병원성 진균감염을 예방 또는 치료하기 위한 약학조성물:
- [화학식 1]

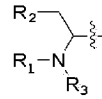


상기 화학식 1에서,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_{1-7} 알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬옥시 및 할로젠화 C_{1-7} 알킬옥시 중에서 선택되며,

Y는 하기 화학식 2 내지 화학식 4 중에서 선택되고,

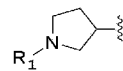
화학식 2



화학식 3



화학식 4

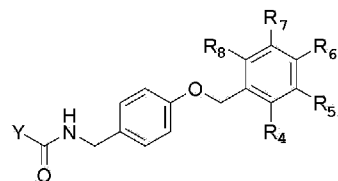


R_1 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-7} 알킬이며,

R_2 는 C_{1-7} 알킬이다.

[청구항 14] 하기 화학식 1로 표시되는 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 식물병원성 진균감염의 예방 또는 치료하기 위한 약학조성물:

[화학식 1]

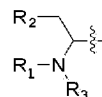


상기 화학식 1에서,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_{1-7} 알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬옥시 및 할로젠화 C_{1-7} 알킬옥시 중에서 선택되며,

Y는 하기 화학식 2 내지 화학식 4 중에서 선택되고,

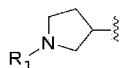
화학식 2



화학식 3



화학식 4

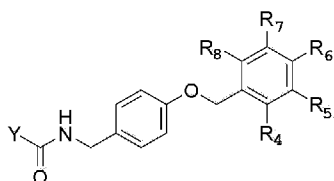


R_1 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-7} 알킬이며,

R_2 는 C_{1-7} 알킬이다.

[청구항 15] 하기 화학식 1로 표시되는 벤질옥시벤질아민 아미노산 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능 한 염을 포함하는, 화장품 조성물 또는 인체 세정용 조성물:

[화학식 1]

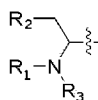


상기 화학식 1에서,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_{1-7} 알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬옥시 및 할로젠화 C_{1-7} 알킬옥시 중에서 선택되며,

Y는 하기 화학식 2 내지 화학식 4 중에서 선택되고,

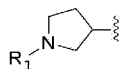
화학식 2



화학식 3



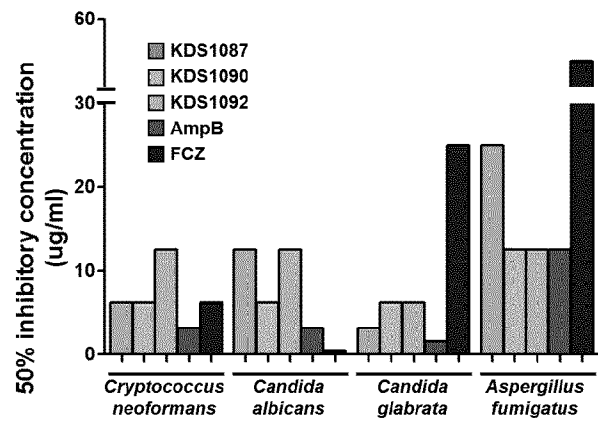
화학식 4



R_1 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-7} 알킬이며,

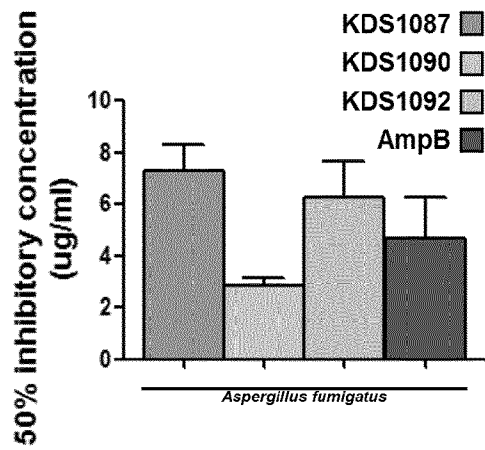
R_2 는 C_{1-7} 알킬이다.

[도1]



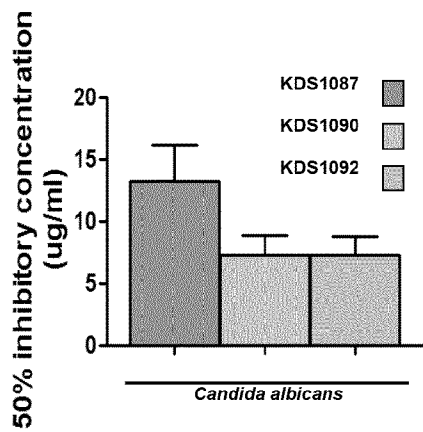
(35°C condition)

[도2]

**MIC50 (7 *Aspergillus* species)**

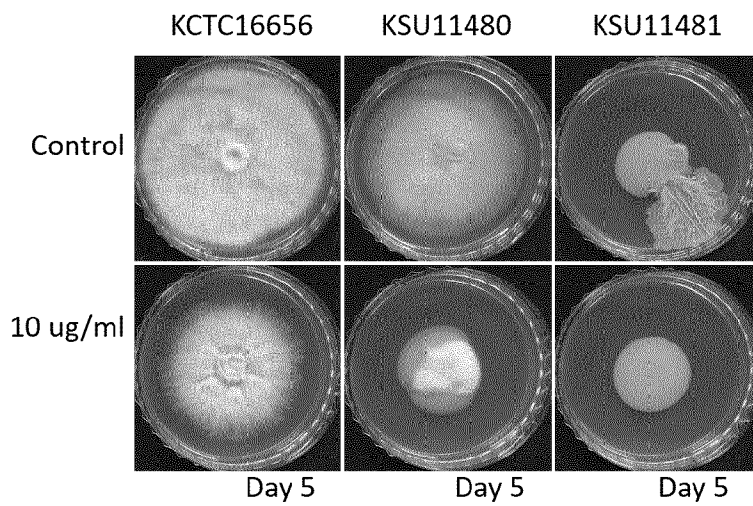
- KDS1087: 9.82 (6.25-25.00) µg/ml
- KDS1090: 4.24 (1.56-12.50) µg/ml
- KDS1092: 7.14 (3.13-12.50) µg/ml
- Amphotericin B: 4.69 (3.13-12.5) µg/ml

[도3]

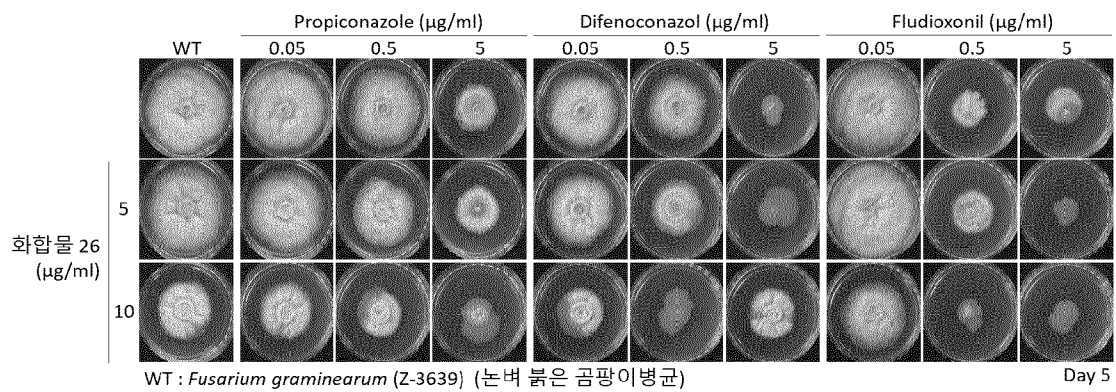


- KDS1087: 13.24 (0.39-25.00) µg/ml
- KDS1090: 7.30 (0.39-12.50) µg/ml
- KDS1092: 7.26 (0.39-12.50) µg/ml

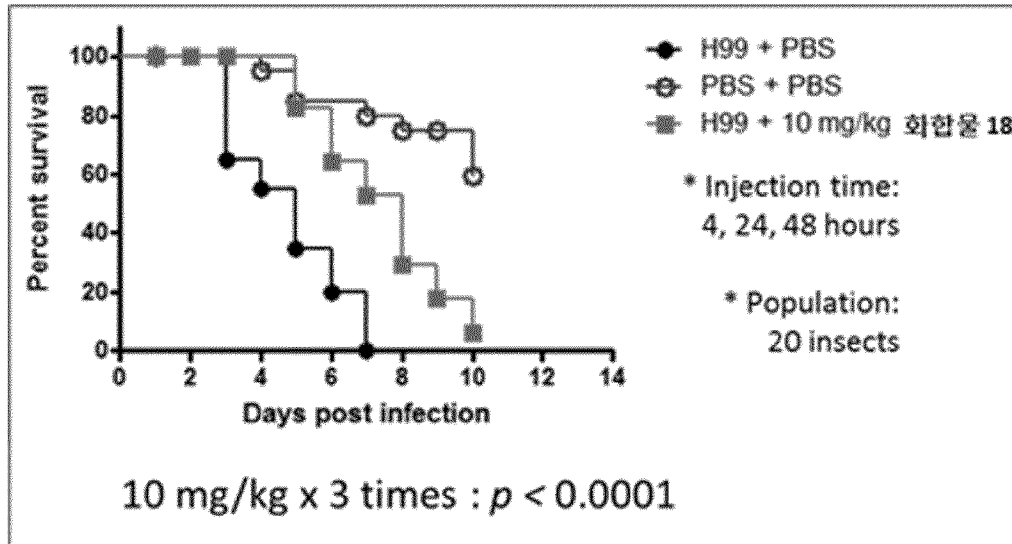
[도4]



[도5]



[도6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/012108**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***C07C 237/20(2006.01)i, C07D 207/06(2006.01)i, A61K 31/198(2006.01)i, A61K 31/40(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 237/20; C07D 409/12; A61K 31/4375; C07D 207/48; C07D 231/16; C07D 401/12; C07D 405/12; C07D 207/06; A61K 31/198; A61K 31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: fungus, infection, benzyloxy benzylamine amino acid, treatment, prevention, cosmetic composition, body washing

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIU, K. K.-C. et al., "Orally Active and Brain Permeable Proline Amides as Highly Selective 5HT _{2c} Agonists for the Treatment of Obesity", Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2010, vol. 20, no. 7, pages 2365-2369 See abstract; page 2367, right column; and formula 2.	1,2,8,9
A		3-7,10-15
X	Chemical Abstract compound, STN express. See RN 1607122-04-2 (Entered STN: 19 May 2014), RN 1607121-83-4 (Entered STN: 19 May 2014), RN 1606837-63-1 (Entered STN: 19 May 2014), RN 1580938-24-4 (Entered STN: 06 April 2014), RN 1580733-69-2 (Entered STN: 06 April 2014), RN 1573521-13-7 (Entered STN: 26 March 2014), RN 1573090-62-6 (Entered STN: 25 March 2014).	1-3
X	KR 10-2013-0129203 A (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.) 27 November 2013 See claim 1; paragraphs [0068]-[0072], [0186], [0187], [0387], [0408]; and compounds 160, 161.	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 19 FEBRUARY 2018 (19.02.2018)	Date of mailing of the international search report 19 FEBRUARY 2018 (19.02.2018)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/012108

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KING, A. M. et al., "Primary Amino Acid Derivatives: Substitution of the 4'-N'-benzylamide Site in (R)-N'-benzyl 2-amino-3-methylbutanamide, (R)-N'-benzyl 2-amino-3,3-dimethylbutanamide, and (R)-N'-benzyl 2-amino-3-methoxypropionamide Provides Potent Anticonvulsants with Pain-attenuating Properties", Journal of medicinal chemistry, 2011, vol. 54, no. 19, pages 6417-6431 See abstract; and formula 2.	1-15
A	US 2015-0284375 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 08 October 2015 See claim 1; paragraph [0347]; tables 11, 13.	1-15
A	US 2011-0195999 A1 (NAKAMOTO, K. et al.) 11 August 2011 See the entire document.	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/012108

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2013-0129203 A	27/11/2013	BR 112013009580 A2	19/07/2016
		CA 2815105 A1	26/04/2012
		CN 103313973 A	18/09/2013
		CN 103313973 B	16/09/2015
		CO 6781474 A2	31/10/2013
		EP 2630125 A1	28/08/2013
		EP 2630125 B1	24/08/2016
		JP 2013-541554 A	14/11/2013
		MX 2013004278 A	05/06/2013
		RU 2013123057 A	27/11/2014
		UA 107865 C2	25/02/2015
		US 2013-0210864 A1	15/08/2013
		US 9084424 B2	21/07/2015
		WO 2012-052490 A1	26/04/2012
US 2015-0284375 A1	08/10/2015	CN 104854086 A	19/08/2015
		CN 104854086 B	27/06/2017
		EP 2937335 A1	28/10/2015
		WO 2014-098098 A1	26/06/2014
US 2011-0195999 A1	11/08/2011	EP 1669348 A1	14/06/2006
		EP 1782811 A1	09/05/2007
		JP 4795022 B2	19/10/2011
		US 2007-0105943 A1	10/05/2007
		US 2009-0227799 A1	10/09/2009
		US 7932272 B2	26/04/2011
		WO 2005-033079 A1	14/04/2005
		WO 2006-016548 A1	16/02/2006

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07C 237/20(2006.01)i, C07D 207/06(2006.01)i, A61K 31/198(2006.01)i, A61K 31/40(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07C 237/20; C07D 409/12; A61K 31/4375; C07D 207/48; C07D 231/16; C07D 401/12; C07D 405/12; C07D 207/06; A61K 31/198; A61K 31/40

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & STN(Registry, Caplus) & Google & 키워드: 진균, 감염, 벤
질옥시벤질아민 아미노산, 치료, 예방, 화장품, 인체 세정

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	LIU, K. K.-C. 등, "Orally active and brain permeable proline amides as highly selective 5HT _{2c} agonists for the treatment of obesity", Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2010, 제20권, 제7호, 페이지 2365-2369 초록; 페이지 2367, 오른쪽 컬럼; 및 도식 2 참조.	1,2,8,9
A		3-7,10-15
X	Chemical Abstract 화합물, STN express. RN 1607122-04-2 (Entered STN: 2014.05.19), RN 1607121-83-4 (Entered STN: 2014.05.19), RN 1606837-63-1 (Entered STN: 2014.05.19), RN 1580938-24-4 (Entered STN: 2014.04.06), RN 1580733-69-2 (Entered STN: 2014.04.06), RN 1573521-13-7 (Entered STN: 2014.03.26), RN 1573090-62-6 (Entered STN: 2014.03.25) 참조.	1-3
X	KR 10-2013-0129203 A (바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하) 2013.11.27 청구항 1; 단락 [0068]-[0072], [0186], [0187], [0387], [0408]; 및 화합물 160, 161 참조.	1-15

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 02월 19일 (19.02.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 02월 19일 (19.02.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



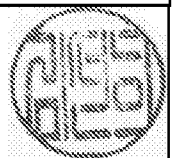
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김선희

전화번호 +82-42-481-5405



C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KING, A. M. 등, “Primary amino acid derivatives: substitution of the 4'-N'-benzylamide site in (R)-N'-benzyl 2-amino-3-methylbutanamide, (R)-N'-benzyl 2-amino-3,3-dimethylbutanamide, and (R)-N'-benzyl 2-amino-3-methoxypropionamide provides potent anticonvulsants with pain-attenuating properties”, Journal of medicinal chemistry, 2011, 제54권, 제19호, 페이지 6417-6431 초록; 및 도식 2 참조.	1-15
A	US 2015-0284375 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 2015.10.08 청구항 1; 단락 [0347]; 및 표 11, 13 참조.	1-15
A	US 2011-0195999 A1 (NAKAMOTO, K. 등) 2011.08.11 전체 문헌 참조.	1-15

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-2013-0129203 A	2013/11/27	BR 112013009580 A2	2016/07/19
		CA 2815105 A1	2012/04/26
		CN 103313973 A	2013/09/18
		CN 103313973 B	2015/09/16
		CO 6781474 A2	2013/10/31
		EP 2630125 A1	2013/08/28
		EP 2630125 B1	2016/08/24
		JP 2013-541554 A	2013/11/14
		MX 2013004278 A	2013/06/05
		RU 2013123057 A	2014/11/27
		UA 107865 C2	2015/02/25
		US 2013-0210864 A1	2013/08/15
		US 9084424 B2	2015/07/21
		WO 2012-052490 A1	2012/04/26
US 2015-0284375 A1	2015/10/08	CN 104854086 A	2015/08/19
		CN 104854086 B	2017/06/27
		EP 2937335 A1	2015/10/28
		WO 2014-098098 A1	2014/06/26
US 2011-0195999 A1	2011/08/11	EP 1669348 A1	2006/06/14
		EP 1782811 A1	2007/05/09
		JP 4795022 B2	2011/10/19
		US 2007-0105943 A1	2007/05/10
		US 2009-0227799 A1	2009/09/10
		US 7932272 B2	2011/04/26
		WO 2005-033079 A1	2005/04/14
		WO 2006-016548 A1	2006/02/16