



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0038988

(51)⁷ C07C 237/20; C07D 207/06; A61K
31/198; A61K 31/40

(13) B

(21) 1-2019-02744

(22) 30/10/2017

(86) PCT/KR2017/012108 30/10/2017

(87) WO/2018/080269 03/05/2018

(30) 10-2016-0142266 28/10/2016 KR

(45) 26/02/2024 431

(43) 27/07/2020 388

(73) AMTIXBIO CO., LTD. (KR)

A-513 11, Beobwon-ro 11-gil Songpa-gu Seoul 05836, Republic of Korea

(72) PARK, Ki Duk (KR); BAHN, Yong-Sun (KR); LEE, Jong-Seung (KR); LEE, Kyung-Tae (KR); PAE, Ae Nim (KR); YEON, Seul Ki (KR); KANG, Yong Koo (KR); PARK, Jong Hyun (KR); KIM, Siwon (KR); JANG, Bo Ko (KR); CHOI, Ji Won (KR).

(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)

(54) HỢP CHẤT AXIT AMIN BENZYLOXYBENZYLAMIN, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin là hợp chất có chức năng mới của các axit amin alanin và prolin. Hợp chất theo sáng chế có khả năng kháng nấm hoặc khả năng diệt nấm tuyệt vời. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế thể hiện tác dụng hiệp đồng khi đồng sử dụng với các chế phẩm kháng nấm đã biết. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng nấm phổ rộng. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực cần điều trị bằng chế phẩm kháng nấm hoặc diệt nấm kháng lại bệnh nhiễm nấm ở người, động vật và thực vật. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có nhóm chức axit amin, và chế phẩm kháng nấm chứa chất này làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trước đây, nấm thường gây nhiễm khuẩn tại chỗ như ở bàn chân của vận động viên thể thao, nấm bẹn và nấm miệng, và hiếm khi gây nhiễm nấm toàn thân. Tuy nhiên, gần đây, nhiễm nấm toàn thân đã trở nên thông thường đủ để đứng thứ tư trong các bệnh lây nhiễm phổ biến nhất trong các bệnh lây nhiễm mắc phải ở bệnh viên. Các bệnh nhiễm nấm có thể chia thành bệnh trên da và bệnh toàn thân. Trong số các bệnh này, nhiễm nấm toàn thân gây nhiều rắc rối. Trong hai thập kỷ qua, mặc dù các kỹ thuật y học phát triển, nhưng các bệnh nhiễm nấm vẫn tương đối phát triển.

Các bệnh nhiễm nấm xảy ra thường xuyên ở các bệnh nhân có chức năng miễn dịch của cơ thể giảm do lạm dụng các chất kháng khuẩn phổ rộng, cấy ghép cơ quan, sử dụng chất chống ung thư trong thời gian dài, do tuổi già, ADIS, hoặc các lý do tương tự hoặc ở các bệnh nhân có chức năng miễn dịch giảm do đặt các thiết bị như ống xông tiêu hoặc bộ phận giả (Beck-Sague, C. M. et al., J. Infect. Dis., 167, 1247-1251, 1993; Diamond, R. D., Rev. Infect. Dis., 13, 480-486, 1991).

Ngoài ra, nhiễm nấm toàn thân tăng rất nhanh đến mức độ khoảng 40% bệnh nhân nội trú do nhiễm khuẩn chết do bệnh về nấm. Là mầm bệnh cơ hội điển hình, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans*, và các loại khác đã được báo cáo (Strenberg, S., Science, 266, 1632-1634, 1994). Theo các nghiên cứu gần đây, đã biết rằng nấm đã được phát hiện ở các phần khác nhau trong não của bệnh nhân bị chứng mất trí do Alzheimer và do đó nhiễm nấm có thể gây ra chứng mất trí do Alzheimer (Pisa, D. et al. Scientific Reports, 5: 15015). Trong khi đó, *Cryptococcus neoformans* mầm bệnh thuộc nấm đảm gây ra viêm màng não trong cộng đồng miễn dịch thỏa hiệp. Đã biết rằng 600,000 hoặc hơn là số người chết hàng năm trên toàn thế giới do nhiễm nấm viêm màng não. Tuy nhiên, chỉ có ít lựa chọn để điều trị bệnh nhiễm nấm *Cryptococcus*.

Các chất kháng nấm được phát triển cho đến nay có thể được phân loại hóa học chủ yếu là các chất kháng nấm có cấu trúc azol và chất kháng nấm có cấu trúc biazol. Đối với chất kháng nấm dựa trên azol, các dược chất điển hình bao gồm ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol và các chất tương tự. Đối với chất kháng nấm dựa trên biazol, các dược chất điển hình bao gồm terbinafin, fluxytosin, amphoterixin B, caspofungin và các chất tương tự.

Ketoconazol, fluconazol, itraconazol và voriconazol có cấu trúc azol có cơ chế tác động tương tự với naftifin và terbinafin là những dược chất dựa trên alylamin. Chất kháng nấm thuộc hai lớp trên thể hiện tác dụng ức chế enzym cần cho quy trình trong đó lanosterol được chuyển hóa thành ergosterol, là thành phần chính của màng tế bào nấm. Chất kháng nấm dựa trên azol ức chế enzym vi thể và chất kháng nấm dựa trên alylamin ức chế squalen epoxidaza, nhờ đó có tác dụng nêu trên. Fluxytosin (5-FC) chất đối kháng trao đổi chất ức chế tổng hợp axit nucleic và có tác dụng kháng nấm bằng cách gây ra mã hóa sai ARN nấm và đối kháng tổng hợp ADN theo cách không cạnh tranh. Amphoterixin B có cấu trúc polyen có tác dụng kháng nấm bằng cách liên kết với ergosterol ở bên trong màng tế bào nấm để gây ra khử cực của màng tế bào và tạo thành lỗ gây thất thoát chất trong tế bào. Caspofungin, là chất kháng nấm thuộc lớp echinocandin, có tác dụng ức chế ngược sự hình thành vách tế bào và khác với các chất kháng nấm nêu trên, là các chất tác động lên màng tế bào, ở chỗ chất này tác động đến vách tế bào.

Dược chất dựa trên azole có thể gây ra chết do viêm gan khi sử dụng cho bệnh nhân có chức năng gan kém. Do đó, các thử nghiệm chức năng gan cần được thực hiện trước khi sử dụng thuốc. Đã có báo cáo là fluxytosin có tác dụng ức chế myelo hoặc gây độc gan theo cách phụ thuộc vào liều và có thể gây ra viêm ruột non. Các tác dụng phụ như vậy càng tăng thêm khi chức năng thận giảm. Do đó, việc kiểm soát chức năng thận của bệnh nhân là rất quan trọng. Ngoài ra, fluxytosin chống chỉ định cho phụ nữ có thai. Tính độc điển hình của amphoterixin B là gây độc cầu thận do co động mạch thận là phụ thuộc vào liều. Do đó, trong trường hợp khi liều tích lũy của amphoterixin B trong toàn bộ cuộc đời là từ 4g đến 5g hoặc nhiều hơn thì khả năng mất vĩnh viễn chức năng thận tăng lên. Ngoài ra, amphoterixin B có thể tạo ra tính độc cho thận như mất quá nhiều kali, magie và bicacbonat và giảm sản xuất

các hocmon tạo huyết do nhiễm độc ống thận. Hơn nữa, amphoterixin B có thể gây ra các triệu chứng như viêm tĩnh mạch huyết khối, ớn lạnh, rung mình và thở quá nhanh là các phản ứng cấp tính. Như được mô tả ở trên, các chất kháng nấm được phát triển trước đây có rất nhiều tác dụng phụ tùy thuộc vào loại dược chất và cần phát triển một chất điều trị mới có thể tăng cường hiệu quả kháng nấm mà vẫn giảm được tác dụng phụ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin mới, muối và/hoặc solvat của nó.

Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm kháng nấm, chứa hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin, muối và/hoặc solvat của nó làm hoạt chất theo sáng chế.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm kháng nấm diệt côn trùng gây hại, chứa hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin, muối và/hoặc solvat của nó làm hoạt chất theo sáng chế.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm kháng nấm dùng cho động vật chứa hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin, muối và/hoặc solvat của nó làm hoạt chất theo sáng chế.

Một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất chế phẩm kháng nấm chứa hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin theo sáng chế muối và/hoặc solvat của nó.

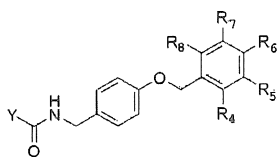
Một mục đích khác của sáng chế là đề xuất sữa tắm, mỹ phẩm hoặc dầu gội đầu chứa hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin muối và/hoặc solvat của nó theo sáng chế.

Ngoài ra, một mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin theo sáng chế.

Giải pháp cho vấn đề

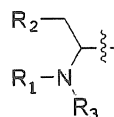
Để đạt được các mục đích trên, sáng chế đề xuất hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có công thức 1 sau đây, muối dược dụng và/hoặc solvat của nó.

[Công thức 1]

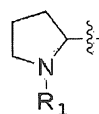


Trong công thức 1, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , và R_8 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxy, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa, và Y được chọn từ nhóm Công thức từ 2 đến 4 sau đây:

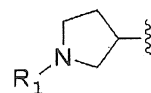
[Công thức 2]



[Công thức 3]



[Công thức 4]



trong đó R_1 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau từng đôi một, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ C_{1-7} alkyl, và

R_2 là C_{1-7} alkyl.

Theo sáng chế, halogen có thể được chọn từ flo, chloro, bromo, và iodo, và C_{1-6} alkyl là alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng và có thể được chọn từ metyl, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl và octyl.

Nhóm C_{1-7} alkyloxy có thể được chọn từ metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, pentoxy, hexyloxy, heptyloxy và octyloxy.

The C₁₋₇alkyl được halogen hóa có thể được chọn từ diflometyl, triflometyl, difloetyl, trifloetyl, triflopropyl, triflopentyl, triflohexyl, và trifloheptyl và C₁₋₇alkyloxy được halogen hóa có thể được chọn từ diflometyloxy, triflometyloxy, difloetyloxy, trifloetyloxy, triflopropyloxy, triflopentyloxy, triflohexyloxy và trifloheptyloxy.

Theo sáng chế, trong Công thức 1, trong trường hợp trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm R₄, R₅, R₆, R₇ và R₈ là C₁₋₇alkyl, hydroxy, halogen, C₁₋₇alkyl được halogen hóa, C₁₋₇alkyloxy hoặc C₁₋₇alkyloxy được halogen hóa, thì bốn nhóm còn lại có thể là nguyên tử halogen.

Hợp chất có Công thức 1 có thể là một chất cụ thể bất kỳ được chọn từ các hợp chất sau, hoặc hỗn hợp đối quang dạng R và dạng S của nó:

(*R*)/(*S*)-1-((4-((2-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 17);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 18);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((4-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 19);

(*R*)/(*S*)-1-oxo-1-((4-((2-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 20);

(*R*)/(*S*)-1-oxo-1-((4-((3-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 21);

(*R*)/(*S*)-1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 22);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3-(clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 23);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((4-(clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 24);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua (Hợp chất 25);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((4-(triflobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua (Hợp chất 26);

(*R*)/(*S*)-2-(metylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 27);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3-clobenzyl)oxy)benzyl)-2-(metylamino)butanamit (Hợp chất 28);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)-2-(metylamino)butanamit (Hợp chất 29);

(*R*)/(*S*)-2-(metylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 30);

(*R*)/(*S*)-2-(metylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 31);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 34);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((4-flobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 35);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 36);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 37);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-2-cacboxamit hydroclorua (Hợp chất 38)

(*R*)/(*S*)-N-(4-((4-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-2-cacboxamit hydroclorua (Hợp chất 39);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-2-cacboxamit hydroclorua (Hợp chất 40);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-2-cacboxamit hydroclorua (Hợp chất 41);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-2-cacboxamit (Hợp chất 42);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-2-cacboxamit (Hợp chất 43);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-2-cacboxamit (Hợp chất 44);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-3-((4((3-flobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 46);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-3-((4((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 47);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-3-((4((4-clobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 48);

(*R*)/(*S*)-2-((4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidi-1-nium clorua (Hợp chất 49);

(*R*)/(*S*)-2-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidi-1-nium clorua (Hợp chất 50);

(*R*)/(*S*)-2-((4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidi-1-nium clorua (Hợp chất 51);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-3-cacboxamit (Hợp chất 52);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-3-cacboxamit (Hợp chất 53);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-3-cacboxamit (Hợp chất 54);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl(1-((4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobuta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 55);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl(1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)penta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 56);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 57);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua (Hợp chất 58);

(*R*)/(*S*)-2-(dimethylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 59);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dimethylamino)butanamit (Hợp chất 60);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dimethylamino)butanamit (Hợp chất 61);

(*R*)/(*S*)-2-(ethylamino)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 62);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(ethylamino)butanamit (Hợp chất 63);

(*R*)/(*S*)-2-(ethylamino)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 64);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(ethylamino)pentanamit (Hợp chất 65);

(*R*)/(*S*)-2-(diethylamino)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 66);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(diethylamino)butanamit (Hợp chất 67);

(*R*)/(*S*)-2-(diethylamino)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 68);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl-2-(diethylamino)pentanamit (Hợp chất 69).

Theo sáng chế, muối được dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là được sử dụng thông thường trong lĩnh vực này. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất có thể tạo muối với axit vô cơ như axit hydrocloric, axit bromic, axit sulfonic, axit amidosulfuric, axit phosphoric hoặc axit nitric hoặc axit vô cơ như axit cacboxylic hoặc axit sulfonic.

Ngoài ra, các ví dụ về axit cacboxylic có thể bao gồm axit axetic, axit maleic, axit fumaric, axit malic, axit xitric, axit tataric, axit lactic, axit benzoic, axit succinic, axit propionic, axit glycolic, axit stearic, axit lactic và các chất tương tự và các ví dụ về axit sulfonic bao gồm axit methansulfonic, axit etansulfonic, axit benzenesulfonic, axit toluensulfonic và axit naphthalendisulfonic. Tuy nhiên, các loại axit cacboxylic và axit sulfonic không chỉ bị hạn chế ở các hợp chất nêu trên.

Hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có Công thức 1 theo sáng chế có hiệu quả ức chế sự phát triển của nấm hoặc diệt nấm. Do đó, chế phẩm chứa hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có Công thức 1 làm hoạt chất có thể được sử dụng hữu hiệu làm dược chất ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nấm. Ngoài ra, hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có thể được điều chế làm dược phẩm để sử dụng kết hợp với các dược chất đã có.

Theo sáng chế, bệnh nấm không bị hạn chế miễn là bệnh gây ra bởi nấm. Các ví dụ về nấm bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, *Candida spp.*, *Sporotrichum spp.*, *Malassezia spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jirovecii spp.*, *Mucor spp.*, và các loại tương tự.

Theo sáng chế, bệnh nấm có thể là bệnh gây ra bởi *Candida spp.*, *Sporotrichum spp.*, *Malassezia spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jirovecii spp.*, hoặc *Mucor spp.* Các ví dụ về các bệnh nấm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm màng não, nấm da, nấm niêm mạc, nấm nội tạng, nấm tiết niệu, nấm nội mạc tim, nấm miệng hầu, nấm nội nhãn, nhiễm khuẩn máu do nấm, bệnh nấm trichophyton, lang ben, bệnh nấm sporotrichum, áp-xe nấm, u hạt do nấm, u hạt sinh mủ, bệnh nhiễm nấm *Madurela*, bệnh viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*, bệnh cryptococcus toàn thân, bệnh cryptococcus niêm mạc da, bệnh

nấm aspergillus, xoang, ho ra máu, dị ứng, lao phổi ở người già, xơ hóa phổi, u nang phổi, sốt mãn tính, ho, đờm, đờm có máu, và bệnh do zygomycosis gây ra.

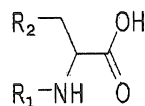
Hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin theo sáng chế có thể được điều chế theo phương pháp bao gồm các bước sau:

1) bảo vệ nhóm amin của axit amin được chọn từ các công thức từ 5 đến 7 sau đây bằng nhóm bảo vệ;

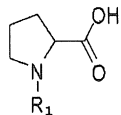
2) cho axit amin có nhóm amin được bảo vệ phản ứng với hợp chất benzylamin, để điều chế hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin trong đó nhóm amin của axit amin được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ ; và

3) loại bỏ nhóm bảo vệ amin.

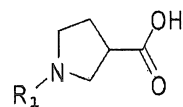
[Công thức 5]



[Công thức 6]



[Công thức 7]



trong các Công thức từ 5 đến 7,

R₁ là hydro hoặc C₁₋₇alkyl,

R₂ là C₁₋₇alkyl.

Trước tiên, nhóm amin của axit amin được chọn từ Công thức 5 đến 7 được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amin. Đối với nhóm bảo vệ amin, có thể sử dụng nhóm bất kỳ miễn là được sử dụng thông thường trong lĩnh vực bảo vệ amin.

Sau đó, axit amin có nhóm amin được bảo vệ phản ứng với hợp chất benzyloxybenzylamin để điều chế hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin trong đó nhóm amin của axit amin được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ. Phản ứng có thể được thực hiện bằng một bước hoặc hai bước. Trong trường hợp mà phản ứng được thực hiện theo một bước, axit amin có nhóm amin được bảo vệ có thể phản ứng với hợp chất benzyloxybenzylamin. Trong trường hợp mà phản ứng có hai bước, axit amin có nhóm amin được bảo vệ có thể phản ứng với 4-hydroxybenzylamin để điều chế hợp chất axit amin 4-hydroxybenzylamin trong đó nhóm amin của axit amin được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ và sau đó chất thu được phản ứng có thể phản ứng với hợp chất benzyl bromua.

Nhóm bảo vệ amin có thể được loại bỏ bằng phương pháp loại bỏ amin thông thường. Theo sáng chế, thực hiện việc xử lý bằng axit perchloric.

Trong hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin theo sáng chế, amin của gốc axit amin có thể là bậc một, bậc hai hoặc bậc ba. Trong trường hợp mà amin là bậc hai hoặc bậc ba, phản ứng alkyl hóa có thể được thực hiện để đưa nhóm alkyl vào.

Theo sáng chế, hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin hoặc muối được dùng của nó có thể được điều chế bằng các phương pháp điều chế thông thường bằng cách trộn với chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng thông thường hoặc có thể được điều chế ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Các ví dụ về chất mang, tá dược, hoặc chất pha loãng có thể bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, mannitol, xylitol, erythritol, maltitol, tinh bột, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, metylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, polyvinyl pyrrolidon, nước, metylhydroxybenzoat, propylhydroxybenzoat, talc, magie stearate và dầu khoáng.

Ngoài ra, trong trường hợp được đưa vào dược phẩm, có thể chứa thêm các chất độn, chất bổ sung, chất liên kết, chất làm ẩm, chất gây rã, chất hoạt động bề mặt và các chất tương tự và các chất làm trơn như magie stearat và bột talc.

Để sử dụng qua đường miệng, các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng viên nén, viên nhộng, dung dịch, si rô, huyền dịch hoặc các dạng tương tự. Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, dược phẩm có thể được điều chế ở dạng để sử dụng để tiêm màng bụng, dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da hoặc các dược phẩm để bôi ngoài.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm ức chế sự phát triển của nấm hoặc diệt nấm. Liều hiệu quả hàng ngày của hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin của Công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó trong dược phẩm là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1,000 mg/ngày cho người lớn. Tuy nhiên, liều có thể phụ thuộc vào tuổi bệnh nhân, trọng lượng cơ thể, giới tính, dạng liều, tình trạng sức khỏe và tính nghiêm trọng của bệnh và có thể được sử dụng ngày một lần hoặc chia thành nhiều lần một ngày theo các khoảng cách nhất định theo chỉ định của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Tác dụng có lợi của sáng chế

Hợp chất benzyloxybenzylaminyl axit amin theo sáng chế có hoạt tính kháng nấm tuyệt vời đồng thời vẫn có các đặc tính về dược chất tốt khi xác định bằng thử nghiệm ADME/Tox và không có tác dụng phụ hoặc tác dụng phụ như thấy ở các chất kháng nấm hiện có như gây độc gan, gây độc thận, gây độc thần kinh, phát ban, phù và ức chế tủy xương giảm đáng kể. Do đó, hợp chất benzyloxybenzylaminyl axit amin có thể được áp dụng hữu ích làm chất điều trị mới đối với các bệnh nhiễm nấm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 mô tả hình vẽ thu được bằng cách so sánh hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế với amphotericin B (AmpB) và fluconazol (FCZ), kháng lại *Candida albicans* SC5314 (ATCC), *Candida glabrata* BG2 (ATCC), *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* H99 (ATCC) và *Aspergillus fumigatus*. Ở FIG. 1, KDS1087 thể hiện Hợp chất 22, KDS1090 thể hiện Hợp chất 26 và KDS1092 thể hiện Hợp chất 29. Trong hình vẽ, ở phía bên trái của hình, có chú dẫn lần lượt của KDS1087, KDS1090, KDS1092, AmpB và FCZ.

FIG. 2 minh họa biểu đồ thu được bằng cách so sánh các kết quả thử nghiệm MIC của Hợp chất 22 (1087), Hợp chất 26 (1090) và Hợp chất 28 (1092) theo sáng chế với amphotericin B (AMB), kháng lại một số chủng *Aspergillus fumigatus* (tính giá trị trung

bình). Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế cao hơn amphotericin B. Trong hình vẽ, ở phía bên trái của biểu đồ, có chú dẫn lần lượt của KDS1087, KDS1090, KDS1092 và AmpB.

FIG. 3 minh họa giá trị trung bình của các kết quả thử nghiệm MIC của Hợp chất 22 (1087), Hợp chất 26 (1090) và Hợp chất 28 (1092) theo sáng chế, kháng lại một số chủng *Candida albicans*. Trong hình vẽ, ở phía bên trái của biểu đồ, có chú dẫn lần lượt của KDS1087, KDS1090 và KDS1092.

FIG. 4 minh họa các giá trị thu được bằng cách xác định hoạt tính ức chế tuyệt vời của hợp chất (Hợp chất 26) theo sáng chế kháng lại nấm gây bệnh thực vật khi sử dụng hợp chất này.

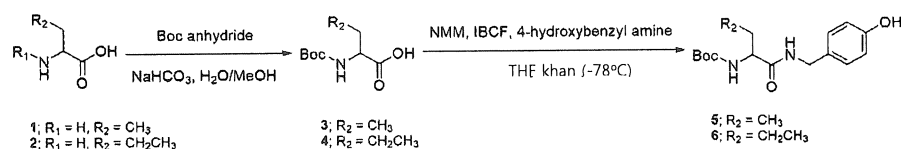
FIG. 5 minh họa các kết quả thu được bằng cách so sánh hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế với hoạt tính ức chế của propiconazol, difenoconazol và fludioxonil kháng lại các loại nấm gây bệnh khác nhau.

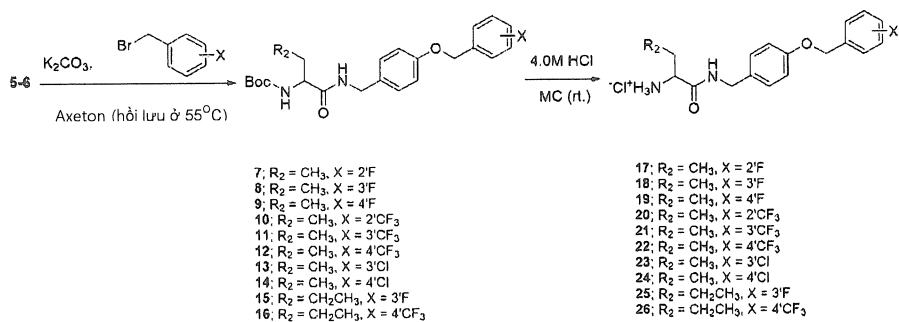
FIG. 6 minh họa các kết quả thu được bằng cách đánh giá hiệu quả của hợp chất theo sáng chế ở mẫu côn trùng *Galleria mellonella*.

Mô tả chi tiết sáng chế

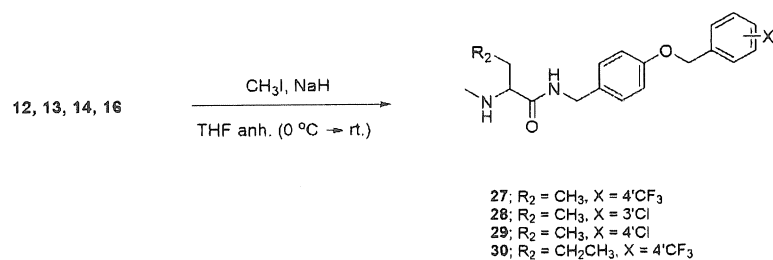
Sơ đồ điều chế hợp chất theo sáng chế như sau. Trong các sơ đồ dưới đây, các số không được sử dụng cùng với các chữ cái thể hiện các số hợp chất được điều chế theo sáng chế. Có nghĩa là, 1 là Hợp chất 1:

[Sơ đồ 1]

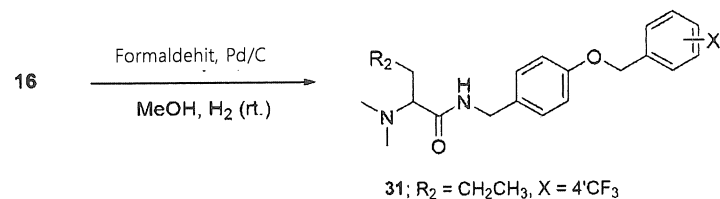




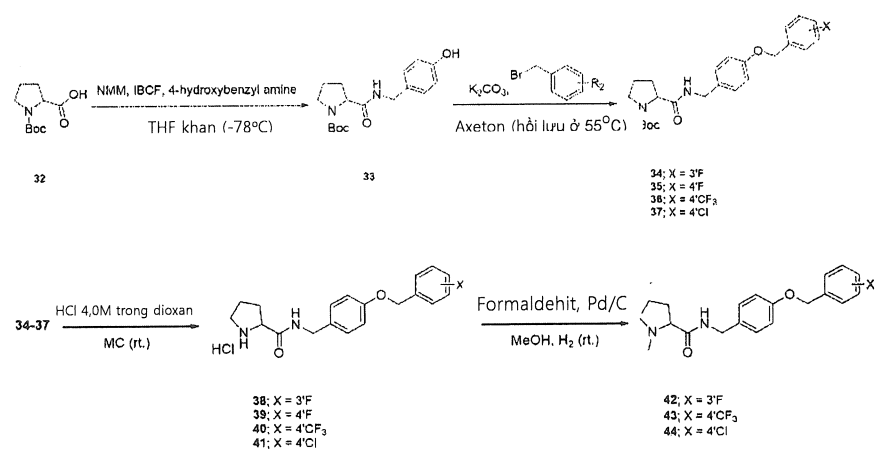
[Sơ đồ 2]



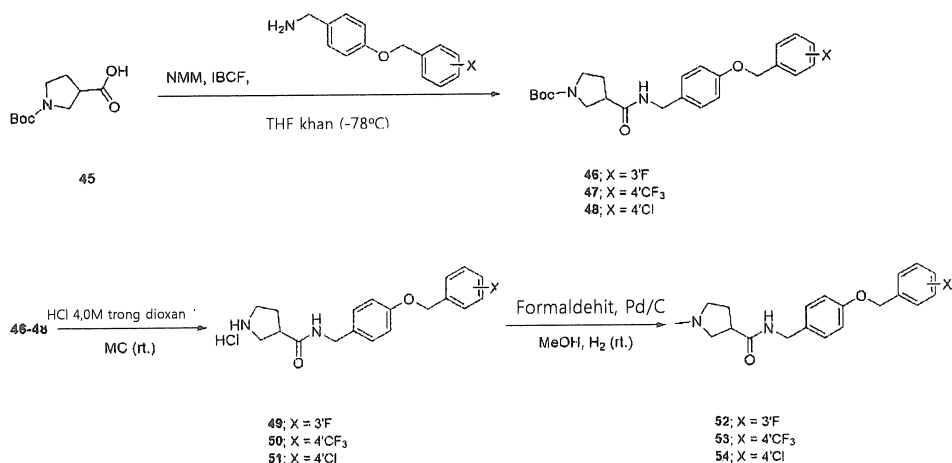
[Sơ đồ 3]



[Sơ đồ 4]



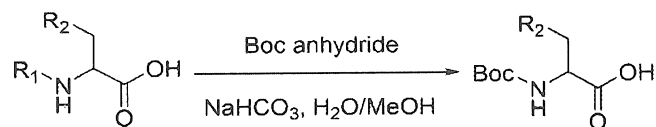
[Sơ đồ 5]



Các ví dụ tổng hợp để điều chế hợp chất theo sáng chế như sau:

Ví dụ tổng hợp 1: Bảo vệ nhóm amin của axit amin

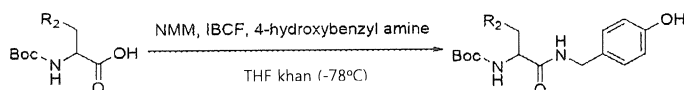
[Sơ đồ 6]

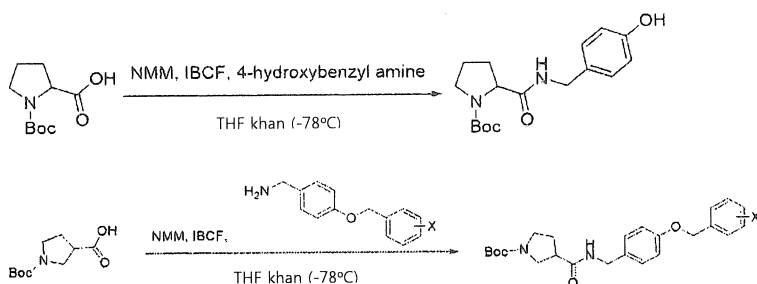


Axit amin (1,0 đương lượng), Boc anhydrit (1,5 đương lượng), và natri bicacbonat (1,5 đương lượng) được hòa tan trong dung dịch nước cất và metanol (1:1), và để phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 36 đến 48 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch thu được được rửa hai lần bằng dietyl ete, và sau đó độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2 bằng axit clohydric 1,0M. Sau đó, chiết bằng etyl axetat (EA). Lớp hữu cơ thu được được khử nước bằng cách sử dụng chất làm khô (natri sulfat) và làm khô ở áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn, axit amin của nhóm amin được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ (Boc).

Ví dụ tổng hợp 2: Liên kết 4-hydroxybenzylamin

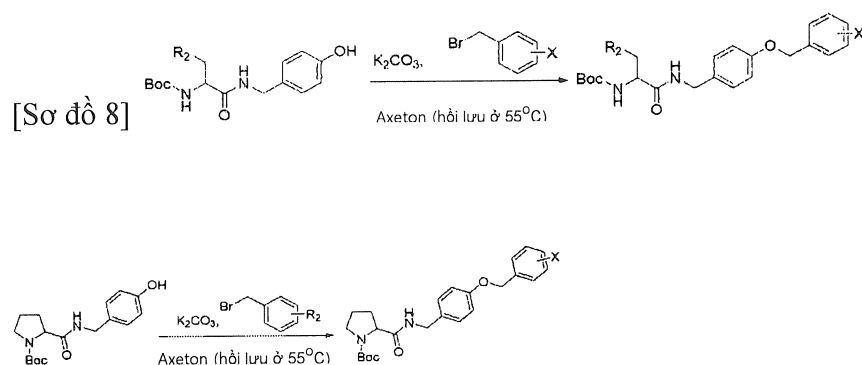
[Sơ đồ 7]





Hợp chất (0,1 M) được tổng hợp trong Ví dụ Tổng hợp 1 và N-metylmorpholin (NMM) (0,15 M, 1,5 đương lượng) được cho vào tetrahydrofuran khan ở nhiệt độ thấp -78°C , và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau đó, isobutyl chloroformat (IBCF) (0,13 M, 1,3 đương lượng) được cho vào, và chất thu được được khuấy trong 5 phút. Sau đó, hợp chất 4-hydroxybenzylamin (0,12 M, 1,2 đương lượng) được cho vào và chất thu được được khuấy trong 5 phút. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được đưa lên đến nhiệt độ trong phòng và sau đó xác định xem phản ứng có tiến triển không khi khuấy trong thời gian từ 30 phút đến 60 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, và hỗn hợp được lọc và làm khô trong áp suất giảm và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel.

Ví dụ tổng hợp 3: Phản ứng liên kết với benzyl bromua

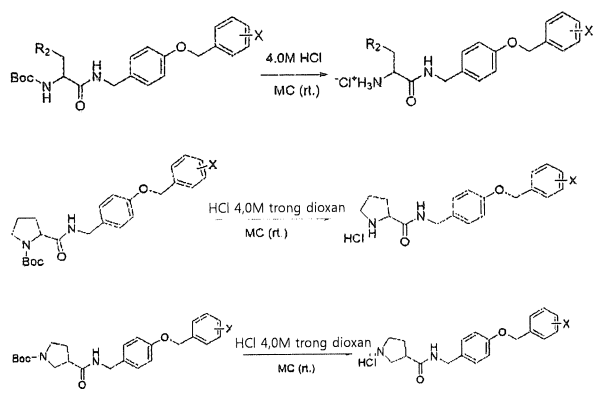


Hợp chất (1,0 đương lượng) của ví dụ tổng hợp 2, benzyl bromua (1,0 đến 1,2 đương lượng), và kali cacbonat (4,0 đương lượng) được hòa tan trong axeton, và sau đó xác định phản ứng có tiến hành trong khi hồi lưu ở nhiệt độ từ 50°C đến 60°C trong thời gian từ 4 đến 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô. Sau đó, chiết bằng metylen clorua và nước còn lại trong lớp hữu cơ được loại bỏ bằng chất làm khô (natri sulfat). Lớp hữu cơ thu được được cô và sau đó được tinh chế bằng phép sắc ký trên cột silica gel.

Ví dụ tổng hợp 4: Loại bỏ nhóm bảo vệ amin

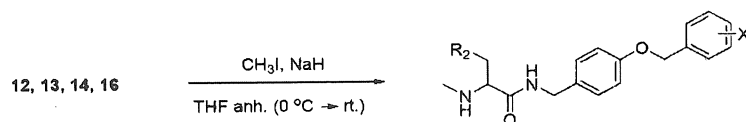
Hợp chất thu được trong Ví dụ tổng hợp 3 được hòa tan trong metylen clorua. Sau đó, lượng dư thừa (6 đến 10 đương lượng) axit hydrocloric 4,0 M được cho vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat và sau đó làm khô trong chân không để loại bỏ nhóm bảo vệ amin (boc). Kết quả là, thu được hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin chứa cấu trúc amin bậc một mong muốn.

Sơ đồ 9



Ví dụ tổng hợp 5.1: Alkylation 1

Sơ đồ 10

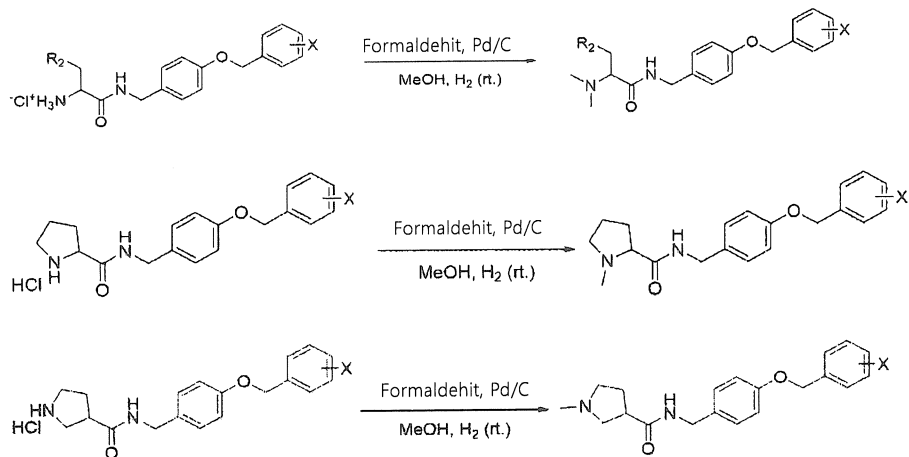


Hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin trong đó axit amin có cấu trúc amin bậc một được alkyl hóa để thu được cấu trúc amin bậc hai. Cụ thể là, hợp chất của Ví dụ tổng hợp 4 (1,0 đương lượng) và iodometan (10 đương lượng) được hòa tan trong tetrahydrofuran, và sau đó natri hydrua (10 đương lượng) được cho từ từ từng giọt vào ở 0°C. Sau đó, chất thu được được để cho phản ứng trong nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng metylen clorua và được loại nước bằng chất là khô (natri sulfat). Sau đó, cô ở áp suất giảm. Chất cô đặc thu được được tinh chế bằng phép sắc ký trên cột silica gel. Hợp chất tinh khiết thu được được hòa tan trong metylen clorua và sau đó chất thu được được khuấy trong khi bổ sung 6,0 đến 10,0 đương lượng axit hydrocloric 4.0 M vào. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất thu được được cô trong áp suất giảm và sau đó chất cô đặc được tinh chế bằng phép sắc ký trên cột silica gel để thu được hợp

chất axit amin benzyloxybenzylamin chứa cấu trúc amin bậc hai.

Ví dụ tổng hợp 5.2: Alkyl hóa 2

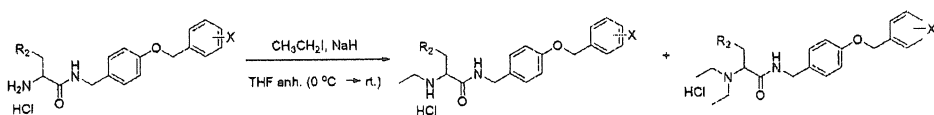
Sơ đồ 11



Hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin trong đó axit amin có cấu trúc amin bậc một được alkyl hóa để có cấu trúc amin bậc ba. Cụ thể là, hợp chất (1,0 đương lượng) của Ví dụ tổng hợp 4 được hòa tan trong metanol. Sau đó, formaldehyt (37% theo trọng lượng dung dịch) và 10% chất xúc tác paladi được lần lượt cho vào đó, và chất thu được được để cho phản ứng trong nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau phản ứng, chất xúc tác được lọc bỏ bằng xe-lit, và chất lọc được làm bay hơi trong áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng tái kết tinh từ metanol/dietyl ete để thu được hợp chất mong muốn tinh khiết.

Ví dụ tổng hợp 6: Phương pháp chung để etyl hóa và dietyl hóa amin

Sơ đồ 12



Hợp chất (1,0 đương lượng) thu được trong Ví dụ tổng hợp 4 và iodoetan (0,9 đương lượng) được hòa tan trong dung môi tetrahydrofuran và natri hydrua (10 đương lượng) được cho từng giọt rất chậm vào ở 0°C. Chất thu được được để cho phản ứng trong nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất thu được được pha loãng bằng dung môi dimetyl clorua và được rửa bằng nước cất. Sau đó, nước trong lớp hữu cơ được làm khô

trên natri sulfat và cô *trong chân không*. Cặn thu được được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký sử dụng silica gel. Sản phẩm tinh khiết thu được được hòa tan trong dung môi dimetyl clorua, và sau đó axit hydrocloric 4,0M (6,0 đến 10,0 đương lượng) được cho vào trong khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, thực hiện việc cô đặc *trong chân không*. Cặn thu được được tách và được tinh chế bằng phép sắc ký sử dụng silica gel.

Dưới đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ được ưu tiên. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm mô tả cụ thể sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

Axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoic (Hợp chất 3)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 6 nêu trên, Hợp chất 1 (3,0g, 29,1mmol), Boc anhydrit (10,00 mL, 43,6mmol) và NaHCO₃ (3,67g, 43,6mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 3 ở dạng bột trắng (5,89, 100%): R_f = 0,50 (DCM 19: Metanol 1 và một vài giọt axit axetic); 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).

Axit (R)/(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentanoic (Hợp chất 4)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 6 nêu trên, Hợp chất 2 (3,00g, 25,6mmol), Boc anhydrit (8,82mL, 38,4mmol) và NaHCO₃ (3,24 g, 38,4 mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 4 ở dạng bột trắng (5,07 g, 91%): R_f = 0,50 (DCM 19 : Metanol 1 và vài giọt axit axetic); 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).

(R)/(S)-tert-butyl(1-((4-hydroxybenzyl)amino)-1-oxobuta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 5)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 7 nêu trên, Hợp chất 3 (1,05g, 5,2mmol), NMM (0,85mL, 7,8mmol), IBCF (0,85mL, 6,6mmol) và 4-hydroxybenzylamin (0,76g, 6,2mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 5 ở dạng bột hồng nhạt được tổng hợp (1,27g, 80%): R_f = 0.35 (EtOAc 1 : n-hexan 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 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, NHCH₂), 3,79-3,87 (m, NHCHCH₂), 1,45-1,67 (m, CH₂CH₃), 1,38 (s, Boc), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, CH₂CH₃).

(R)/(S)-tert-butyl(1-((4-hydroxybenzyl)amino)-1-oxopenta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 6)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 7 nêu trên, Hợp chất 4 (4,50g, 20,7mmol), NMM (3,41 mL, 31,1mmol), IBCF (3,41mL, 26,3mmol) và 4-hydroxybenzylamin (3,06g, 24,9mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 6 ở dạng bột hồng nhạt (4,09 g, 61%): $R_f = 0,45$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); ^1H 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, NHCH₂), 3,79-3,87 (m, NHCHCH₂), 1,45-1,67 (m, CH₂CH₃), 1,38 (s, Boc), 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₃),

(R)/(S)-tert-butyl(1-((4-((2-flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobuta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 7)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 5 (0,10g, 0,3mmol), 2-flobenzyl bromua (0,07g, 0,4mmol) và K₂CO₃ (0,18g, 1,3mmol) phản ứng để tổng hợp 7 ở dạng bột trắng (0,11g, 81%): $R_f = 0,60$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); ^1H 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, OCH₂), 4,14-4,27 (m, NHCH₂), 3,80-3,87 (m, NHCHCH₂), 1,46-1,67 (m, CH₂CH₃), 1,38 (s, Boc), 0,82 (t, $J = 7,4$ Hz, CH₂CH₃).

(R)/(S)-tert-butyl(1-((4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobuta-2-nyl)cacbammat
(Hợp chất 8)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 5 (0,20g, 1,0mmol), 3-flobenzyl bromua (0,27g, 1,2mmol) và K₂CO₃ (0,55g, 4,0mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 8 ở dạng bột trắng (0,16 g, 39%): $R_f = 0,50$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) ^1H 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, OCH₂), 4,13-4,27 (m, NHCH₂), 3,80-3,87 (m, NHCHCH₂), 1,45-1,67 (m, CH₂CH₃), 1,37 (s, Boc), 0,82 (t, $J = 7,3$ Hz, CH₂CH₃),

(R)/(S)-tert-butyl(1-((4-((4-flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobuta-2-nyl)cacbammat
(Hợp chất 9)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 5 (0,20g, 0,7mmol), 4-flobenzyl

bromua (0,09g, 0,7 mmol), và K_2CO_3 (0,36 g, 2,6 mmol) phản ứng để tổng hợp 9 ở dạng bột trắng (0,24 g, 89%): $R_f = 0,63$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 1H 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, 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, $J = 7,0$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-tert-butyl(1-oxo-1-((4-((2-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)buta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 10)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 5 (0,10 g, 0,3mmol), 2-(triflometyl)benzyl bromua (0,08g, 0,4mmol), và K_2CO_3 (0,18 g, 1,3 mmol) phản ứng để tổng hợp 10 ở dạng bột trắng (0,13 g, 89%): $R_f = 0,63$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); 1H NMR (DMSO- d_6 , 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, 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, $J = 7,2$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-tert-butyl(1-oxo-1-((4-((3-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)buta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 11)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 5 (0,30g, 1,0mmol), 3-(triflometyl)benzyl bromua (0,17mL, 1,1mmol), và K_2CO_3 (0,54g, 3,9mmol) phản ứng để tổng hợp 11 ở dạng bột trắng (0,20 g, 44%): $R_f = 0,54$ (EtOAc 1 : n-hexan 1) 1H NMR (DMSO- d_6 , 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, 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, $J = 7,2$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-tert-butyl(1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)propa-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 12)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 5 (0,30g, 1,0mmol), 4-(triflometyl)benzylbromua (0,17mL, 1,1mmol), và K_2CO_3 (0,54 g, 3,9 mmol) phản ứng để tổng hợp 12 ở dạng bột trắng (0,44 g, 96%): $R_f = 0,24$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); 1H NMR

(DMSO- d_6 , 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).

(R)/(S)-tert-butyl(1-((4-((3-clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobuta-2-nyl)cacbammat
(Hợp chất 13)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 5 (0,30g, 1,0mmol), 3-clobenzyl bromua (0,22g, 1,1mmol), và K₂CO₃ (0,54 g, 3,9 mmol) phản ứng để tổng hợp 13 ở dạng bột trắng (0,38 g, 89%): $R_f = 0,54$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 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).

(R)/(S)-tert-butyl(1-((4-(4-clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobuta-2-nyl)cacbammat
(Hợp chất 14)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 5 (0,20g, 0,7mmol), 4-clobenzyl bromua (0,09 mL, 0,7 mmol), và K₂CO₃ (0,36 g, 2,6 mmol) phản ứng để tổng hợp a hợp chất ở dạng bột trắng (0,28 g, 100%): $R_f = 0,50$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 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).

(R)/(S)-tert-butyl(1-((4-(3-flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopenta-2-nyl)cacbammat
(Hợp chất 15)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 6 (0,50g, 1,6mmol), 3-flobenzyl bromua (0,31g, 1,6mmol), và K₂CO₃ (0,86g, 6,2mmol) phản ứng để tổng hợp hợp chất ở dạng bột trắng (0,62 g, 92%): $R_f = 0,33$ (EtOAc 1 : n-hexan 3); ¹H NMR (DMSO- d_6 , 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).

(R)/(S)-tert-butyl(1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)penta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 16)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 6 (0,50g, 1,6mmol), 4-(triflometyl)benzyl bromua (0,39g, 1,6 mmol) và K₂CO₃ (0,86g, 6,2 mmol) phản ứng để tổng hợp hợp chất ở dạng bột trắng (0,70g, 94%): R_f = 0,37 (EtOAc 1: n-hexan 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).

(R)/(S)-1-((4-((2-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminum clorua (Hợp chất 17)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 7 (0,09g, 0,22mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (0,38 mL, 10,8mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 17 ở dạng bột trắng (0,02 g, 22%): R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,85 (t, J = 5,3 Hz, C(O)NH), 8,06 (phổ rộng, 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).

(R)/(S)-1-((4-((3-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 18)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 8 (0,14g, 0,36mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (0,63mL, 18,0mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 18 ở dạng bột trắng (0,10 g, 88%): R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,85 (t, J = 5,3 Hz, C(O)NH), 8,06 (phổ rộng, 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).

(R)/(S)-1-((4-((4-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 19)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 9 (0,14g, 0,36mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (0,63mL, 18,0mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 19 ở dạng bột trắng (0,10 g, 88%): R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,86 (t, J = 5,7 Hz, C(O)NH), 8,07 (phổ rộng, NH₃⁺Cl⁻), 7,63-7,82 (m, ArH), 7,20-7,24 (m, ArH), 6,97-7,03 (m,

ArH), 5,13 (s, OCH₂), 4,21-4,34 (m, NHCH₂), 3,66-3,72 (m, NH₃CHCH₂), 1,70-1,82 (m, CH₂CH₃), 0,86 (t, J = 7,5 Hz, CH₂CH₃).

(R)/(S)-1-oxo-1-((4-((2-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 20)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 10 (0,10g, 0,21mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (0,37mL, 10,7mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 20 ở dạng bột trắng (0,09 g, 99%): R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,88 (t, J = 5,6 Hz, C(O)NH), 8,15 (phổ rộng, NH₃⁺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, OCH₂), 4,22-4,34 (m, NHCH₂), 3,68-3,74 (m, NH₃CHCH₂), 1,72-1,81 (m, CH₂CH₃), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, CH₂CH₃).

(R)/(S)-1-oxo-1-((4-((3-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 21)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 11 (0,09g, 0,19mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (0,33mL, 9,7mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 21 ở dạng bột trắng (0,07g, 93%): R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,86 (t, J = 5,7 Hz, C(O)NH), 8,09 (phổ rộng, NH₃⁺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).

(R)/(S)-1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 22)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 12 (0,40g, 0,86mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (1,49mL, 42,8mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 22 ở dạng bột trắng (0,33g, 97%); R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,89 (t, J = 5,7 Hz, C(O)NH), 8,09 (phổ rộng, NH₃⁺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).

(R)/(S)-1-((4-((3-(clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 23)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 13 (0,30g, 0,7mmol) và HCl 4,0M

trong dioxan (1,20mL, 34,7mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 23 ở dạng bột trắng (0,25 g, 97%): $R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : Axeton 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,91 (t, $J = 5,7$ Hz, C(O)NH), 8,20 (phổ rộng, 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, $J = 7,5$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-1-((4-((4-(clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 24)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 14 (0,10g, 0,2mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (0,40mL, 11,5mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 24 ở dạng bột trắng (0,08 g, 98%): $R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : Axeton 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,86 (t, $J = 5,8$ Hz, C(O)NH), 8,15 (phổ rộng, 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, $J = 7,5$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-1-((4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua (Hợp chất 25)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 15 (0,55g, 1,3mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (2,22mL, 64,0mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 25 ở dạng bột trắng (0,43 g, 92%): $R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : Axeton 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,90 (t, $J = 5,7$ Hz, C(O)NH), 8,16 (phổ rộng, 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, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,23-1,35 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

(R)/(S)-1-((4-((4-(triflobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua (Hợp chất 26)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 16 (0,65g, 1,4mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (2,34 mL, 67,5mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 26 ở dạng bột trắng (0,39 g, 70%): $R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : Axeton 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,89 (t, $J = 5,7$ Hz, C(O)NH), 8,15 (phổ rộng, 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, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,23-1,35 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

(R)/(S)-2-(metylamin)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 27)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 10 nêu trên, Hợp chất 12 (0,40g, 0,86 mmol), NaH (10 đương lượng), và CH₃I (10 đương lượng) phản ứng để thu được hợp chất được methyl hóa, và sau đó HCl 4,0 M trong dioxan (1,49mL, 42,8mmol) được dùng để loại bỏ nhóm Boc, nhờ đó tổng hợp Hợp chất 27 (0,30 g); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,89 (t, J = 5,7 Hz, C(O)NH), 8,09 (phổ rộng, 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).

(R)/(S)-N-(4-((3-clobenzyl)oxy)benzyl)-2-(metylamino)butanamit (Hợp chất 28)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 10 nêu trên, Hợp chất 13 (1 đương lượng), NaH (10 đương lượng) và CH₃I (10 đương lượng) phản ứng để thu được hợp chất được methyl hóa, và sau đó HCl 4,0M trong dioxan(6 đương lượng) được dùng để loại bỏ nhóm Boc, nhờ đó tổng hợp Hợp chất 28; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,92 (t, J = 5,7 Hz, C(O)NH), 8,19 (phổ rộng, 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).

(R)/(S)-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)-2-(metylamino)butanamit (Hợp chất 29)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 10 nêu trên, Hợp chất 14 (1 đương lượng), NaH (10 đương lượng), và CH₃I (10 đương lượng) phản ứng để thu được hợp chất được methyl hóa, và sau đó HCl 4,0M trong dioxin (6 đương lượng) được dùng để loại bỏ nhóm Boc, nhờ đó tổng hợp Hợp chất 29; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,88 (t, J = 5,7 Hz, C(O)NH), 8,07 (phổ rộng, 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).

(R)/(S)-2-(metylamino)-N-(4-(4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 30)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 10 nêu trên, Hợp chất 12 (0,40g, 0,86mmol), NaH (10 đương lượng) và CH₃I (10 đương lượng) phản ứng để thu được hợp chất được methyl hóa, và sau đó HCl 4,0M trong dioxin (1,49mL, 42,8mmol) được dùng để loại bỏ nhóm Boc, nhờ đó tổng hợp Hợp chất 27 (0,30 g); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,89 (t, J = 5,7 Hz, C(O)NH), 8,09 (phổ rộng, 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).

(R)/(S)-2-(methylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 31)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 26 (0,31g, 0,7mmol), trietylamin (0,10mL, 0,7mmol), formaldehyt (0,15mL) và chất xúc tác paladi (0,15g) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 31 ở dạng bột trắng; ¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

(R)/(S)-tert-butyl-2-((4-(3-flobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 34)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 33 (2,00g, 9,3mmol), 3-flobenzyl bromua (2,63g, 11,2mmol) và K₂CO₃ (5,14g, 37,2mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 34 ở dạng bột trắng (3,91g, 98%): R_f = 0,27 (EtOAc 1 : n-hexan 5); ¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

(R)/(S)-tert-butyl-2-((4-((4-flobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 35)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 33, 4-flobenzyl bromua và K₂CO₃ phản ứng để tổng hợp Hợp chất 35 ở dạng bột trắng; ¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

(R)/(S)-tert-butyl-2-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 36)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 33, 4-(triflometyl)benzyl bromua, và K₂CO₃ phản ứng để tổng hợp Hợp chất 36 ở dạng bột trắng; ¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

(R)/(S)-tert-butyl-2-((4-(4-(clobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat (Hợp chất 37)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 33, 4-clobenzyl bromua và K₂CO₃ phản ứng để tổng hợp Hợp chất 37 ở dạng bột trắng; ¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

(R)/(S)-N-(4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-cacboxamit hydroclorua (Hợp chất 38)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 34 (1,00g, 2,3mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (7,32mL, 233,0mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 38 ở dạng bột trắng (0,77 g, 100%): R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,99 (t, $J = 5,5$ Hz, C(O)NH), 8,55 (phổ rộng, 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, OCH₂), 4,23-4,30 (m, NHCH₂), 4,11-4,19 (m, NHCH), 3,14-3,27 (m, NHCHCH₂CH₂CH₂), 2,24-2,34 (m, NHCHCH₂CHH'CH₂), 1,77-1,93 (m, NHCHCH₂CHH'CH₂).

(R)/(S)-N-(4-((4-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-cacboxamit hydroclorua (Hợp chất 39)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 35 (1,00g, 2,3mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (4,05mL, 117,0mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 39 ở dạng bột trắng (0,84 g, 99%): R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9,04 (t, $J = 5,7$ Hz, C(O)NH), 8,55 (phổ rộng, NH₂⁺Cl⁻), 7,46-7,53 (m, ArH), 7,18-7,26 (m, ArH), 6,95-7,01 (m, ArH), 5,08 (s, OCH₂), 4,25-4,31 (m, NHCH₂), 4,12-4,21 (m, NHCH), 3,13-3,29 (m, NHCHCH₂CHHCH₂), 2,25-2,35 (m, NHCHCH₂CHHCH₂), 1,77-1,94 (m, NHCHCH₂CHHCH₂).

(R)/(S)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-cacboxamit hydroclorua (Hợp chất 40)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 36 (1,00g, 2,09mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (3,63mL, 104,0mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 40 ở dạng bột trắng (0,85 g, 98%): $R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : Axeton 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,98 (t, $J = 5,8$ Hz, C(O)NH), 8,56 (phổ rộng, 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, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,23-2,35 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$), 1,77-1,93 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$).

(R)/(S)-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-cacboxamit hydroclorua (Hợp chất 41)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 37 (1,00g, 2,09mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (3,63mL, 104,0mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 41 ở dạng bột trắng (0,85 g, 98%): $R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : Axeton 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,97 (t, $J = 5,4$ Hz, C(O)NH), 8,57 (phổ rộng, 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, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,25-2,36 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$), 1,70-1,83 (m, $\text{NHCHCH}_2\text{CHH}'\text{CH}_2$).

(R)/(S)-1-metyl-N-(4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-cacboxamit (Hợp chất 42)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 38 (0,31g, 0,7mmol), formaldehyt (0,15ml) và chất xúc tác paladi (0,15g) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 42 ở dạng bột trắng; $^1\text{H NMR}$ (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, OCH_2), 4,33-4,37 (m, NHCH_2), 3,10-3,17 (m, $\text{NCHCHHCH}_2\text{CH}_2$), 2,85-2,91 (m, $\text{NCHCHHCH}_2\text{CH}_2$), 2,34 (s, NCH_3), 2,17-2,32 (m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,82-1,92 (m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,67-1,82 (m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

(R)/(S)-1-metyl-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-cacboxamit (Hợp chất 43)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 40 (0,31g, 0,7mmol), trietylamin (0,10mL, 0,7mmol), formaldehyt (0,15mL) và chất xúc tác paladi (0,15 g) phản ứng để tổng

hợp Hợp chất 43 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 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).

(R)/(S)-1-metyl-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-cacboxamit (Hợp chất 44)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 41 (0,31g, 0,7mmol), formaldehyt (0,15mL) và chất xúc tác paladi (0.15 g) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 44 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 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).

(R)/(S)-tert-butyl-3-(((4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidine-1-cacboxylat (Hợp chất 46)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 7 nêu trên, Hợp chất 45 (1,00g, 4,6mmol), NMM (0,77mL, 7,0mmol), IBCF (0,76mL, 5,8mmol) và 4-[(3-flophenyl)metoxy]-benzenemetanamin hydroclorua (1,47g, 5,5mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 46 ở dạng bột trắng (1,97g, 99%): $R_f = 0,30$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 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).

(R)/(S)-tert-butyl-3-(((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 47)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 7 nêu trên, Hợp chất 45 (1,00g, 4,6mmol), NMM (0,77mL, 7,0mmol), IBCF (0,76mL, 5,8mmol) và 4-[(4-(triflometyl)phenyl)metoxy]-benzenemetanamin hydroclorua (1,75g, 5,5mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 47 ở dạng bột trắng (2,20 g, 99%): $R_f = 0,33$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); ^1H 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).

(R)/(S)-tert-butyl-3-((4-(4-clobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 48)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 7 nêu trên, Hợp chất 45 (1,00g, 4,6mmol), NMM (0,77 mL, 7,0mmol), IBCF (0,76mL, 5,8mmol) và 4-[(4-(triflometyl)phenyl)metoxy]-benzenemetanamin hydroclorua (1,75g, 5,5 mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 48 ở dạng bột trắng (2,20 g, 99%): R_f = 0,33 (EtOAc 1 : n-hexan 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 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).

(R)/(S)-2-((4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidi-1-nium clorua (Hợp chất 49)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 46 (1,00g, 2,3mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (4,05mL, 116,7mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 49 ở dạng bột trắng (0,84 g, 99%): R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9,13 (phổ rộng, 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).

(R)/(S)-2-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidi-1-nium clorua (Hợp chất 50)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 47 (1,00g, 2,09mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (3,63mL, 104,5mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 50 ở dạng bột trắng (0,86 g, 99%): R_f = 0,00 (EtOAc 9 : Axeton 1); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9,13 (phổ rộng, 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).

(R)/(S)-2-((4-(4-clobenzyl)oxy)benzyl)cacbamoyl)pyrrolidi-1-nium clorua (Hợp chất 51)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 48 (1,00g, 2,09mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (3,63mL, 104,5mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 51 ở dạng bột trắng (0,86 g, 99%): $R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : Axeton 1); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9,12 (phổ rộng, NH_2^+Cl^-), 8,63 (t, $J = 5,6$ Hz, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 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, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2,25-2,40 (m, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2,10-2,20 (m, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$).

(R)/(S)-1-metyl-N-(4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-3-cacboxamit (Hợp chất 52)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 49 (0,14g, 0,4mmol), formaldehyt (0,03mL) và chất xúc tác paladi (0,07g) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 52 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7,57 (t, $J = 5,2$ Hz, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 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, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2,78-2,85 (m, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2,50-2,64 (m, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 2,39 (s, NCH_3), 2,02-2,15 (m, m, $\text{NHCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$).

(R)/(S)-1-metyl-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-3-cacboxamit (Hợp chất 53)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 50 (0,14g, 0,4mmol), formaldehyt (0,03mL) và chất xúc tác paladi (0,07g) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 53 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 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, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 6,89-6,95 (m, ArH), 5,12 (s, OCH_2), 4,30-4,45 (m, NHCH_2), 2,75-2,95 (m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 2,27-2,50 (m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 2,35 (s, NCH_3), 1,95-2,25 (m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$).

(R)/(S)-1-metyl-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-3-cacboxamit (Hợp chất 54)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 51 (0,14g, 0,4mmol), formaldehyt (0,03mL) và chất xúc tác paladi (0,07g) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 54 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 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, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 6,89-6,95 (m, ArH), 5,10 (s, OCH_2), 4,32-4,43 (m, NHCH_2), 2,75-2,95 (m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 2,25-2,51 (m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$), 2,34 (s, NCH_3), 1,94-2,27 (m, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$).

(R)/(S)-tert-butyl(1-((4-((3,4-clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobuta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 55)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 5 (0,20g, 0,7mmol), 3,4-clobenzyl bromua (0,09mL, 0,7mmol) và K_2CO_3 (0,36g, 2,6mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 55 ở dạng bột trắng (0,28g, 100%): $R_f = 0,50$ (EtOAc 1 : n-hexan 1); 1H NMR (DMSO- d_6 , 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, 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, $J = 7,3$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-tert-butyl(1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)penta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 56)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 8 nêu trên, Hợp chất 6 (1,00g, 3,2mmol), 3,4-diclobenzyl bromua (0,57mL, 3,9mmol) và K_2CO_3 (1,79g, 13,0mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 56 ở dạng bột trắng (0,75 g, 50%): $R_f = 0,24$ (EtOAc 1 : n-hexan 2); 1H NMR (DMSO- d_6 , 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, 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, $J = 7,8$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-1-((4-(3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 57)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 55 (0,29g, 0,6mmol) và HCl 4,0M trong dioxan (1,05mL, 30,1mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 57 ở dạng bột trắng (0,24 g, 95%): $R_f = 0,30$ (CH_2Cl_2 9 : MeOH 1); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,85 (t, $J = 5,6$ Hz, C(O)NH), 8,10 (phổ rộng, $NH_3^+Cl^-$), 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, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-1-((4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua (Hợp chất 58)

Bằng cách sử dụng sơ đồ 9 nêu trên, Hợp chất 56 (0,65g, 1,4mmol) và HCl 4,0M

trong dioxan (2,34mL, 67,5mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 58 ở dạng bột trắng (0,39 g, 70%): $R_f = 0,00$ (EtOAc 9 : Axeton 1); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,99 (t, $J = 7,3$ Hz, C(O)NH), 8,26 (phổ rộng, 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, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,20-1,40 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,86 (t, $J = 9,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

(R)/(S)-2-(dimethylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 59)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 22 (0,10g, 0,2mmol), triethylamin (0,20mL, 1,4mmol), formaldehyt (0,03mL) và chất xúc tác paladi (0,10g) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 59 ở dạng bột trắng; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 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, OCH_2), 4,17-4,24 (m, NHCH_2), 2,70-2,76 (NCH), 2,18 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,48-1,63 (m, CH_2CH_3), 0,78 (t, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dimethylamino)butanamit (Hợp chất 60)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 57 (0,20g, 0,5mmol), triethylamin (0,40mL, 2,9mmol), formaldehyt (0,11mL) và chất xúc tác paladi (0,04g) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 60 ở dạng bột trắng; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 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, OCH_2), 4,10-4,30 (m, NHCH_2), 2,80-2,90 (NCH), 2,19 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,40-1,63 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,25-1,30 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

(R)/(S)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dimethylamino)butanamit (Hợp chất 61)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 11 nêu trên, Hợp chất 58 (0,31g, 0,7mmol), triethylamin (0,10mL, 0,7mmol), formaldehyt (0,15mL) và chất xúc tác paladi (0,15g) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 61 ở dạng bột trắng; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 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, OCH_2), 4,10-4,30 (m, NHCH_2), 2,79-2,89 (NCH), 2,18 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,40-1,60 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,23-1,31 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

(R)/(S)-2-(etylamin)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 62)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 12, Hợp chất 22 (0,10g, 0,3mmol), triethylamin (0,21mL, 1,5 mmol) và iodoetan (0,10mL) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 62 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 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).

(R)/(S)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl-2-(etylamin)butanamit (Hợp chất 63)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 12, Hợp chất 57 (0,10g, 0,7mmol), triethylamin (0,21mL, 1,5mmol) và iodoetan (0,10mL) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 63 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 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).

(R)/(S)-2-(etylamin)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 64)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 12, Hợp chất 26 (0,13g, 0,3mmol), triethylamin (0,26mL, 1,9mmol) và iodoetan (0,02mL) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 64 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 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, CHHCH₂CH₃CH₂CH₃), 1,15-1,19 (m, CHHCH₂CH₃), 1,10-1,15 (m, CH₂CH₃), 0,90 (t, J = 7,1 Hz, CH₂CH₂CH₃).

(R)/(S)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl-2-(etylamin)pentanamit (Hợp chất 65)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 12, Hợp chất 58 (0,20g, 0,5mmol), triethylamin (0,40mL, 2,9mmol) và iodotetain (0,04mL, 0,4mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 65 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,26 (t, J = 5,9 Hz, C(O)NH), 7,68-7,72 (m, ArH), 7,62-7,68 (m, ArH), 6,74-6,80 (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).

(R)/(S)-2-(diethylamino)-N-(4-((4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamid (Hợp chất 66)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 12, Hợp chất 22 (0,10g, 0,3mmol), triethylamin (0,21mL, 1,5mmol) và iodoetan (0,10mL) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 66 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,20 (t, $J = 5,4$ Hz, 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, $J = 7,0$ Hz, CH_2CH_3 , CH_2CH_3), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(diethylamino)butanamid (Hợp chất 67)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 12, Hợp chất 57 (0,10g, 0,7mmol), triethylamin (0,21mL, 1,5 mmol) và iodoetan (0,10mL) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 67 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,16 (t, $J = 5,3$ Hz, 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, $J = 7,0$ Hz, CH_2CH_3 , CH_2CH_3), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-2-(diethylamino)-N-(4-((4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamid Hợp chất (68)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 12, Hợp chất 26 (0,13g, 0,3mmol), triethylamin (0,26mL, 1,9mmol) và iodoetan (0,02mL) phản ứng để tổng hợp 68 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,16 (t, $J = 5,4$ Hz, 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, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,52-2,63 (m, CH_2CH_3), 2,38-2,48 (m, CH_2CH_3), 1,40-1,60 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,20-1,31 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0,93 (t, $J = 7,1$ Hz, CH_2CH_3 , CH_2CH_3), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, CH_2CH_3).

(R)/(S)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(diethylamino)pentanamid (Hợp chất 69)

Bằng cách sử dụng Sơ đồ 12, Hợp chất 58 (0,20g, 0,5mmol), triethylamin (0,40mL, 2,9 mmol) và iodotetain (0,04 mL, 0,4mmol) phản ứng để tổng hợp Hợp chất 69 ở dạng bột trắng; ^1H NMR (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, CH₂CH₃).

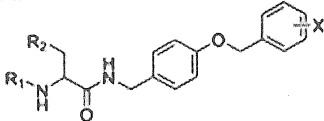
Ví dụ thử nghiệm 1: thử nghiệm hoạt tính kháng nấm (phân tích MIC)

Hoạt tính kháng nấm *In vitro* (MIC) kháng nấm gây bệnh cho người được thử nghiệm cho 41 hợp chất được tổng hợp trong các ví dụ điều chế nêu trên và các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Để đo nồng độ ức chế tối thiểu (minimum inhibitory concentration: MIC), các chủng *Candida albicans* SC5314 (ATCC), *Candida glabrata* BG2 (ATCC) và *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* H99 (ATCC) được sử dụng. Tất cả các chủng trong các ví dụ thử nghiệm theo sáng chế được mua của Trung tâm giống vi sinh vật Hàn Quốc (Korean Culture Center of Microorganisms: KCCM) và ATCC để sử dụng.

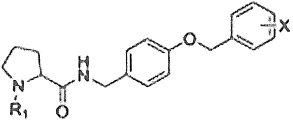
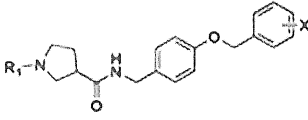
Thử nghiệm về hoạt tính kháng nấm được thực hiện theo phương pháp của Hội đồng quốc gia về các Tiêu chuẩn của Phòng thí nghiệm Lâm sàng (National Committee for Clinical Laboratory Standards : NCCLS), bằng cách tiêm lượng từ 5×10^2 đến $2,5 \times 10^5$ tế bào/mL vào loạt dung dịch mẫu được pha loãng 2 lần cần thử nghiệm, nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 (Thermo Fisher) theo cách để *Candidas* được nuôi cấy trong 48 giờ và chủng *Cryptococcus neoformans* được nuôi cấy trong 72 giờ và quan sát khả năng tồn tại của nó bằng mắt thường. Để làm nhóm đối chứng, sử dụng amphotericin B và fluconazol, đã được biết là có hoạt tính kháng nấm tuyệt hảo có vấn đề về tính độc cho người. Cụ thể là, để chuẩn bị môi trường thứ nhất, medium first, 8,4g bột RPMI-1640 (Sigma; R1383-1L) được cho vào 900ml nước cất. Tiếp đó, 34,5g MOPS được cho vào để đưa nồng độ cuối cùng đến 0,165 M. Sau đó, 100ml 20% glucoza được cho vào và sau đó độ pH của chất thu được được điều chỉnh đến 7 bằng cách sử dụng NaOH. Tiếp theo, sau khi lọc bằng màng lọc, chất lọc được bảo quản trong điều kiện lạnh ở 4°C để sử dụng tròn thử nghiệm tiếp theo. Phương pháp và quy trình thử nghiệm cho thử nghiệm MIC như sau: (a) Môi trường nuôi cấy *Cryptococcus neoformans* hoặc *Candida albicans* đã nuôi cấy qua đêm được pha loãng để có mật độ quang OD600 = 1,0; (b) chất thu được được pha loãng trong môi trường RPMI-1640 đã được chuẩn bị đến mật độ quang cuối cùng OD600 = 0,01 (100-pha loãng 100 lần); (c) trong trường hợp *Aspergillus fumigatus*, dung dịch pha loãng được chuẩn bị có nồng độ 1×10^5 bào tử/ml; (d) đĩa 96 lỗ được sử dụng và 100μl dung dịch được cho vào mỗi lỗ, sao cho 2μl dung dịch được chất pha loãng được chuẩn bị; (e) 200μl dung dịch được cho vào mỗi lỗ mà nồng độ cao nhất của được chất là cao nhất, và thực hiện pha loãng tuần tự; (f) sau khi nuôi cấy tính trong 48

giờ ở 37°C, mức độ tăng trưởng được cho ở mật độ quang OD600 và so sánh. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 và FIG. 1. Như được xác định trong 1 và FIG. 1, các hợp chất theo sáng chế thể hiện khả năng ức chế nấm gây bệnh rất tuyệt vời.

[Bảng 1]

						
Tên hợp chất	R1	R2	X	MIC (μg/ml)		
				<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
17	H	CH3	2-F	64	>128	>128
18	H	CH3	3-F	128	>128	>128
19	H	CH3	4-F	64	>128	>128
20	H	CH3	2- CF3	16	64	64
21	H	CH3	3- CF3	16	64	64
22	H	CH3	4- CF3	16	64	32
23	H	CH3	3-Cl	16	64	64
24	H	CH3	4-Cl	16	64	32
25	H	CH2CH2Z	3-F	32	128	64
26	H	CH2CH2Z	4- CF3	4	16	8
27	CH3	CH3	4- CF3	4	16	16
28	CH3	CH3	3-Cl	16	64	64
29	CH3	CH3	4-Cl	8	32	32
30	CH3	CH2CH2Z	4- CF3	2	8	8
31	(CH3)2	CH2CH2Z	4- CF3	4	16	16
AmpB				0.125	0.25	0.5

[Bảng 2]

					
Tên hợp chất	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

[Bảng 3]

Tên hợp chất	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

FIG. 2 minh họa biểu đồ thu được bằng cách so sánh các kết quả thử nghiệm MIC cho Hợp chất 22 (1087), Hợp chất 26 (1090) và Hợp chất 28 (1092) theo sáng chế với amphotericin B (AMB), kháng lại một số chủng *Aspergillus fumigatus* (KCCM32791, KCCM60031, KCCM60293, KCCM60036, KCCM60031 và KCCM60027) (tính giá trị trung bình). Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế cao hơn amphotericin B. FIG. 3 minh họa giá trị trung bình của các kết quả thử nghiệm của thử nghiệm MIC của Hợp chất 22 (1087), Hợp chất 26 (1090) và Hợp chất 28 (1092) theo sáng chế, kháng lại một vài chủng *Candida albicans* (KCCM11282, KCCM11474, KCCM12552, KCCM12554, KCCM50235, KCCM50539, KCCM 50582, KCCM50573 và KCCM12556). Ngoài ra, trong trường hợp mà hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho *Cryptococcus neoformans*, *Candida glabrata*, *Candida albicans*, và các loại tương tự, hợp chất theo sáng chế có tác dụng hiệp đồng vào thời điểm sử dụng khi kết hợp với itraconazol và voriconazol là các chất kháng nấm có bán

trên thị trường (không thể hiện kết quả). Điều này cho thấy khả năng sử dụng kết hợp với các chất kháng nấm, ví dụ các chất azol.

Ví dụ thử nghiệm 2: Hoạt tính ức chế kháng lại nấm gây bệnh thực vật và Trichophyton

Fusarium graminearum (KCTC16656) và *Fusarium* (KSU11480, các chủng sinh ra fumonisin là độc tố đối với ngũ cốc), là nấm gây bệnh cho thực vật, được nuôi cấy trong môi trường rắn YPD (Sigma-Aldrich), và hợp chất theo sáng chế (Hợp chất 26) được sử dụng. Kết quả là, xác định được là hợp chất này có hoạt tính ức chế rất tuyệt vời. Cây nấm gây bệnh thực vật trên môi trường rắn và nuôi cấy bằng cách sử dụng phương pháp chung đã biết. Các kết quả được thể hiện trên FIG. 4. FIG. 5 minh họa các kết quả thu được bằng cách so sánh hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế với hoạt tính của propiconazol, difenoconazol, và fludioxonil. Từ đó, xác định được là hợp chất theo sáng chế có mức độ hoạt tính tương đương với các chất này. FIG.6 minh họa các kết quả thu được bằng cách nuôi cấy các chủng *Trichophyton tonsurans* (KCCM60442), *Trichophyton tonsurans* (KCCM11866), *Trichophyton rubrum* (KCCM60450), *Trichophyton mentagrophytes* (KCCM11950), *Trichophyton mentagrophytes* (KCCM60449) và *Trichophyton mentagrophytes* (KCCM60444) trong môi trường rắn YPD, sử dụng hợp chất theo sáng chế (Hợp chất 26) và quan sát hoạt tính ức chế của chúng. Như thể hiện trên FIG. 6, hợp chất theo sáng chế cũng có hoạt tính ức chế tuyệt vời đối với Trichophyton.

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá hiệu quả của dược chất sử dụng mẫu côn trùng Galleria mellonella (in vivo)

Chủng đại (H99S) của *Cryptococcus neoformans*, là nấm gây hại cho thực vật, được cấy vào dịch chiết nấm men, pepton và môi trường lỏng dextroza (YPD), nuôi cấy trong 16 giờ và sau đó rửa hai lần bằng nước muối đệm phosphat (phosphat buffered saline:PBS), để điều chế mẫu cuối cùng có nồng độ 10^6 tế bào/ml. Sử dụng *Galleria mellonella*, là mẫu côn trùng 7 ngày tuổi hoặc ấu trùng non hơn, được phân phối bởi nhà sản xuất (Vanderhorst, U.S.A.), và 20 cá thể có trọng lượng từ 200 đến 300mg được điều chế cho mỗi nhóm thử nghiệm. Huyền phù 4 μ l chứa *C. neoformans* đã được chuẩn bị được tiêm vào chân giả của ấu trùng, sao cho có 4.000 tế bào gây bệnh được đưa vào mỗi ấu trùng, sử dụng ống tiêm tự

động (PB600-1) của Hamilton Company và các xi lanh dung tích 100 μ l và kim tiêm. 3 giờ sau khi nhiễm mầm bệnh, mỗi dịch pha loãng của hợp chất (Hợp chất 18 theo sáng chế) được tiêm vào theo cách tương tự và sau đó được chất được tiêm bổ sung trong hai ngày, một lần cách nhau 24 giờ. Nhóm mà chỉ tiêm mỗi PBS mỗi lần sau khi gây nhiễm bằng *C. neoformans* được thử nghiệm để làm đối chứng dương và nhóm mà gây nhiễm bằng cả hai loại và được chất được thay thế bằng PBS được sử dụng làm đối chứng âm. Sau khi gây nhiễm và tiêm được chất, ấu trùng được quan sát hàng ngày trong buồng cấy ở 37°C và trong môi trường duy trì đủ độ ẩm và tỉ lệ sống sót được ghi lại. Ấu trùng được xác định là chết trong trường hợp mà ấu trùng trở nên sẫm màu và không chuyển động. Biểu đồ mô tả tỉ lệ sống được vẽ bằng chương trình GraphPad Prism6. Để xác định sự khác biệt với đối chứng, mức độ khác biệt được xác định bằng phương pháp Log-rank (Mantel-Cox).

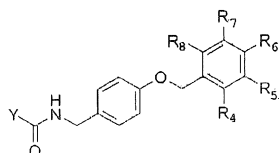
Như được minh họa trong FIG. 6, nhóm ấu trùng chỉ được sử dụng PBS sau khi gây nhiễm nấm, tỉ lệ sống sót rơi xuống chỉ còn 60% vào ngày thứ ba từ khi gây nhiễm và tất cả đều chết vào ngày thứ 7 tính từ ngày gây nhiễm, trong khi đó nhóm ấu trùng được sử dụng được chất theo sáng chế, tất cả đều sống sót vào ngày thứ ba từ thời điểm gây nhiễm và tỉ lệ sống sót là 50% ào ngày thứ 7 sau gây nhiễm. Do đó, khẳng định được là hợp chất theo sáng chế có hiệu quả kháng nấm ngay cả trên mẫu động vật và có độc tính rất thấp.

Hợp chất mới theo sáng chế là hợp chất có hoạt tính kháng nấm tuyệt vời và có thể hữu dụng để phát triển các chất kháng nấm. Ngoài ra, hợp chất này có hoạt tính kháng nấm rộng và có thể được sử dụng để ngăn ngừa và điều trị nhiễm nấm ở người cũng như phát triển các chế phẩm kháng nấm và diệt nấm để ngăn ngừa và diệt bệnh nấm ở động vật và nấm gây bệnh thực vật. Ngoài ra, hợp chất này có thể được sử dụng để phát triển các chế phẩm để sử dụng kết hợp, vì hợp chất này thể hiện tác dụng hiệp động khi sử dụng đồng thời với chất kháng nấm đã có.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có Công thức 1 sau đây, muối và/hoặc solvat của nó:

[Công thức 1]



trong Công thức 1,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , và R_8 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxy, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa và

Y được chọn từ các Công thức 2 hoặc 3 sau đây,

Công thức 2



Công thức 3



trong đó R_1 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C_{1-7} alkyl và R_2 là C_{1-7} alkyl (với điều kiện là, nếu R_1 và R_3 trong Công thức 2 là hydro và R_2 là $-CH_3$, thì R_5 hoặc R_7 trong Công thức 1 không phải là flo; và với điều kiện là, nếu R_1 trong Công thức 3 là hydro, thì nhóm bất kỳ từ R_4 đến R_8 trong Công thức 1 không phải hydro và R_5 hoặc R_7 không phải flo).

2. Hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin, muối và/hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó C_{1-7} alkyl là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng.

3. Hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin, muối và/hoặc solvat của nó theo điểm 1,

trong đó hợp chất có Công thức 1 là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất dưới đây hoặc hỗn hợp đồng phân quay quang của nó ở dạng R và dạng S:

(R)/(S)-1-((4-((2-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 17);

(R)/(S)-1-((4-((4-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 19);

(R)/(S)-1-oxo-1-((4-((2-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 20);

(R)/(S)-1-oxo-1-((4-((3-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 21);

(R)/(S)-1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 22);

(R)/(S)-1-((4-((3-(clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 23);

(R)/(S)-1-((4-((4-(clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 24);

(R)/(S)-1-((4-((4-(triflobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua (Hợp chất 26);

(R)/(S)-2-(metylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 27);

(R)/(S)-N-(4-((3-(clobenzyl)oxy)benzyl)-2-(metylamino)butanamit (Hợp chất 28);

(R)/(S)-N-(4-((4-(clobenzyl)oxy)benzyl)-2-(metylamino)butanamit (Hợp chất 29);

(R)/(S)-2-(metylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 30);

(R)/(S)-2-(metylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 31);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)carbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat
(Hợp chất 34);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)carbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (Hợp chất 36);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)carbamoyl)pyrrolidin-1-cacboxylat
(Hợp chất 37);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit hydroclorua (Hợp
chất 38)

(*R*)/(*S*)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit hydroclorua
(Hợp chất 40);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit hydroclorua (Hợp
chất 41);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit (Hợp chất
42);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit
(Hợp chất 43);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit (Hợp chất
44);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl(1-((4-((3,4-clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobuta-2-
nyl)cacbamat (Hợp chất 55);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl(1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)penta-2-
nyl)cacbamat (Hợp chất 56);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua
(Hợp chất 57);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua
(Hợp chất 58);

(*R*)/(*S*)-2-(dimethylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 59);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dimethylamino)butanamit (Hợp chất 60);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dimethylamino)butanamit (Hợp chất 61);

(*R*)/(*S*)-2-(etylamin)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 62);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(etylamin)butanamit (Hợp chất 63);

(*R*)/(*S*)-2-(etylamin)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 64);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(etylamin)pentanamit (Hợp chất 65);

(*R*)/(*S*)-2-(dietylamin)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 66);

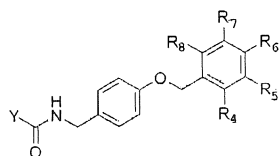
(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dietylamin)butanamit (Hợp chất 67);

(*R*)/(*S*)-2-(dietylamin)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 68); và

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dietylamin)pentanamit (Hợp chất 69).

4. Dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh nấm, chứa hoạt chất là hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có Công thức 1 sau đây hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức 1]



trong Công thức 1,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 và R_8 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxy, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa và,

Y được chọn từ các Công thức 2 hoặc 3 sau đây,

Công thức 2



Công thức 3



trong đó R_1 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro hoặc C_{1-7} alkyl và

R_2 là C_{1-7} alkyl (với điều kiện là, nếu R_1 và R_3 trong Công thức 2 là hydro và R_2 là -CH₃, thì R_5 hoặc R_7 trong Công thức 1 không phải là flo; và với điều kiện là, nếu R_1 trong Công thức 3 là hydro, thì nhóm bất kỳ từ R_4 đến R_8 trong Công thức 1 không phải hydro và R_5 hoặc R_7 không phải flo).

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó hợp chất có Công thức 1 là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm dưới đây hoặc hỗn hợp đồng phân đối quang dạng R và dạng S của nó:

(R)/(S)-1-((4-((2-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 17);

(R)/(S)-1-((4-((4-(flobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 19);

(R)/(S)-1-oxo-1-((4-((2-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 20);

(R)/(S)-1-oxo-1-((4-((3-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium clorua (Hợp chất 21);

(*R*)/(*S*)-1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)butan-2-aminium
clorua (Hợp chất 22);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3-(clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp
chất 23);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((4-(clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp
chất 24);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((4-(triflobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua
(Hợp chất 26);

(*R*)/(*S*)-2-(metylamino)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất
27);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3-(clobenzyl)oxy)benzyl)-2-(metylamino)butanamit (Hợp chất 28);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((4-(clobenzyl)oxy)benzyl)-2-(metylamino)butanamit (Hợp chất 29);

(*R*)/(*S*)-2-(metylamino)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp
chất 30);

(*R*)/(*S*)-2-(metylamino)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp
chất 31);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((3-(flobenzyl)oxy)benzyl)carbamoyl)pyrolidin-1-cacboxylat
(Hợp chất 34);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)carbamoyl)pyrolidin-1-
cacboxylat (Hợp chất 36);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl-2-((4-((4-(clobenzyl)oxy)benzyl)carbamoyl)pyrolidin-1-cacboxylat
(Hợp chất 37);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3-(flobenzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-2-carboxamit hydroclorua (Hợp chất
38)

(*R*)/(*S*)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrolidin-2-carboxamit hydroclorua
(Hợp chất 40);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit hydroclorua (Hợp chất 41);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((3-flobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit (Hợp chất 42);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit (Hợp chất 43);

(*R*)/(*S*)-1-metyl-N-(4-((4-clobenzyl)oxy)benzyl)pyrrolidin-2-carboxamit (Hợp chất 44);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl(1-((4-((3,4-clobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobuta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 55);

(*R*)/(*S*)-tert-butyl(1-oxo-1-((4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)amino)penta-2-nyl)cacbammat (Hợp chất 56);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxobutan-2-aminium clorua (Hợp chất 57);

(*R*)/(*S*)-1-((4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)amino)-1-oxopentan-2-aminium clorua (Hợp chất 58);

(*R*)/(*S*)-2-(dimetylamino)-N-(4-((4-triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 59);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dimetylamino)butanamit (Hợp chất 60);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(dimetylamino)butanamit (Hợp chất 61);

(*R*)/(*S*)-2-(etylamin)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 62);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl)-2-(etylamin)butanamit (Hợp chất 63);

(*R*)/(*S*)-2-(etylamin)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 64);

64);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl-2-(ethylamino)pentanamit (Hợp chất 65);

(*R*)/(*S*)-2-(diethylamino)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)butanamit (Hợp chất 66);

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl-2-(diethylamino)butanamit (Hợp chất 67);

(*R*)/(*S*)-2-(diethylamino)-N-(4-((4-(triflometyl)benzyl)oxy)benzyl)pentanamit (Hợp chất 68); và

(*R*)/(*S*)-N-(4-((3,4-diclobenzyl)oxy)benzyl-2-(diethylamino)pentanamit (Hợp chất 69).

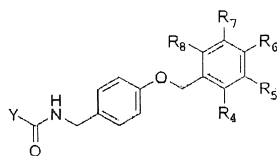
6. Phương pháp điều chế hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có Công thức 1, bao gồm các bước:

i) bảo vệ nhóm amin của axit amin được chọn từ Công thức 5 hoặc 6 dưới đây bằng nhóm bảo vệ;

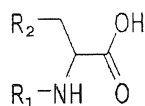
ii) cho axit amin có nhóm amin được bảo vệ phản ứng với hợp chất benzylamin để điều chế hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin trong đó nhóm amin của axit amin được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ; và

iii) loại bỏ nhóm bảo vệ,

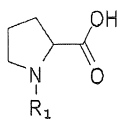
Công thức 1



Công thức 5



Công thức 6



trong Công thức 1,

R₄, R₅, R₆, R₇ và R₈ giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₇alkyl, hydroxy, halogen, C₁₋₇alkyl được halogen hóa, C₁₋₇alkyloxy và C₁₋₇alkyloxy được halogen hóa, và

Y được chọn từ các Công thức 2 hoặc 3 sau đây,

Công thức 2



Công thức 3



trong các Công thức 2, 3, 5 và 6,

R₁ và R₃ giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro hoặc C₁₋₇alkyl, và

R₂ là C₁₋₇alkyl (với điều kiện là, nếu R₁ và R₃ trong Công thức 2 là hydro và R₂ là -CH₃, thì R₅ hoặc R₇ trong Công thức 1 không phải là flo; và với điều kiện là, nếu R₁ trong Công thức 3 là hydro, thì nhóm bất kỳ từ R₄ đến R₈ trong Công thức 1 không phải hydro và R₅ hoặc R₇ không phải flo).

7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó bước (ii) bao gồm cho axit amin có nhóm amin được bảo vệ phản ứng với hợp chất benzyloxybenzylamin.

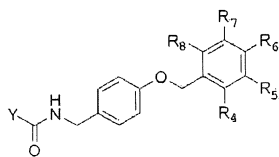
8. Phương pháp theo điểm 6, trong đó bước ii) bao gồm cho axit amin có nhóm amin được bảo vệ phản ứng với 4-hydroxybenzylamin để điều chế hợp chất axit amin 4-hydroxybenzylamin, trong đó nhóm amin của axit amin được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ, và sau đó cho chất thu được phản ứng với hợp chất benzyl bromua.

9. Phương pháp theo điểm 6, trong đó bước iii) có thêm bước alkyl hóa sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ amin.

10. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị nhiễm nấm gây bệnh ở động vật, chứa hoạt chất là:

hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có Công thức 1 sau đây hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong Công thức 1,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 và R_8 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxy, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa, và

Y được chọn từ các Công thức 2 hoặc 3 sau đây,

Công thức 2



Công thức 3



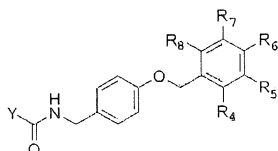
trong đó R_1 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C_{1-7} alkyl và

R_2 là C_{1-7} alkyl (với điều kiện là, nếu R_1 và R_3 trong Công thức 2 là hydro và R_2 là -CH₃, thì R_5 hoặc R_7 trong Công thức 1 không phải là flo; và với điều kiện là, nếu R_1 trong Công thức 3 là hydro, thì nhóm bất kỳ từ R_4 đến R_8 trong Công thức 1 không phải hydro và R_5 hoặc R_7 không phải flo).

11. Chế phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị nhiễm nấm gây bệnh cho thực vật, chứa hoạt chất là:

hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có Công thức 1 sau đây hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong Công thức 1,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , và R_8 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxy, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa, và

Y được chọn từ các Công thức 2 hoặc 3 sau đây,

Công thức 2



Công thức 3



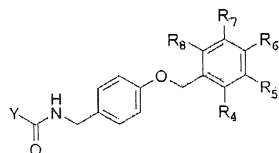
trong đó R_1 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro hoặc C_{1-7} alkyl và

R_2 là C_{1-7} alkyl (với điều kiện là, nếu R_1 và R_3 trong Công thức 2 là hydro và R_2 là -CH₃, thì R_5 hoặc R_7 trong Công thức 1 không phải là flo; và với điều kiện là, nếu R_1 trong Công thức 3 là hydro, thì nhóm bất kỳ từ R_4 đến R_8 trong Công thức 1 không phải hydro và R_5 hoặc R_7 không phải flo).

12. Mỹ phẩm hoặc chế phẩm làm sạch dùng cho người, chứa hoạt chất là:

hợp chất axit amin benzyloxybenzylamin có Công thức 1 sau đây hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong Công thức 1,

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 và R_8 giống nhau hoặc khác nhau, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydro, C_{1-7} alkyl, hydroxy, halogen, C_{1-7} alkyl được halogen hóa, C_{1-7} alkyloxy và C_{1-7} alkyloxy được halogen hóa, và

Y được chọn từ các Công thức 2 hoặc 3 sau đây,

Công thức 2



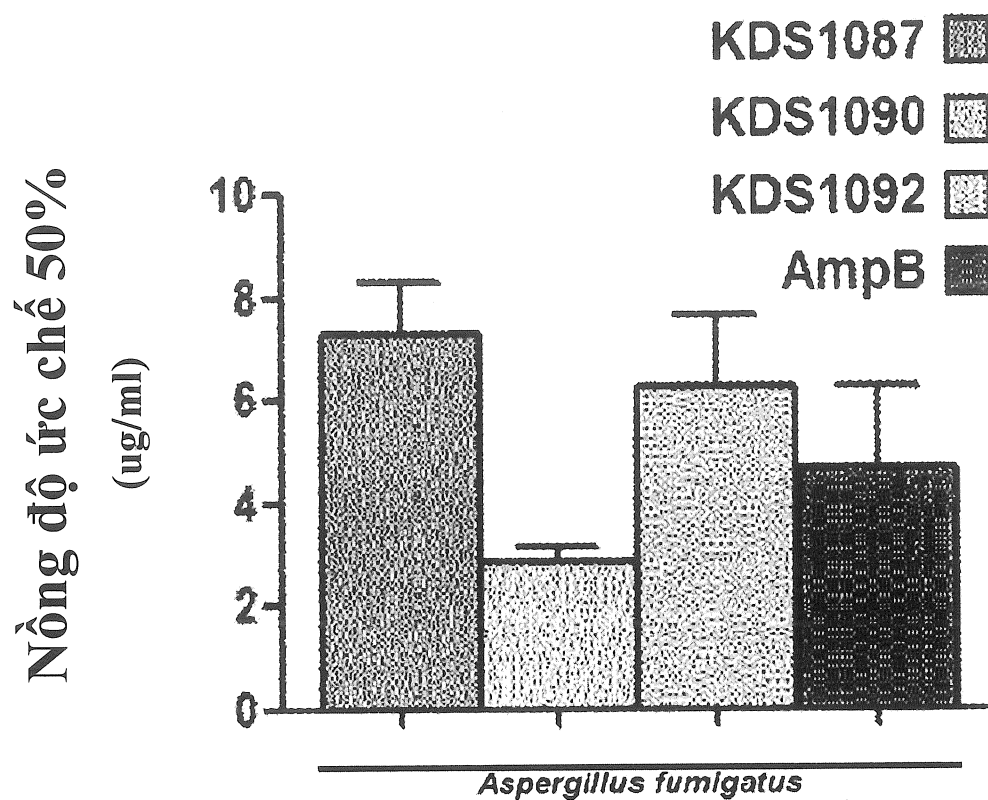
Công thức 3



trong đó R_1 và R_3 giống nhau hoặc khác nhau từng đôi một, và mỗi nhóm độc lập được chọn từ C_{1-7} alkyl và

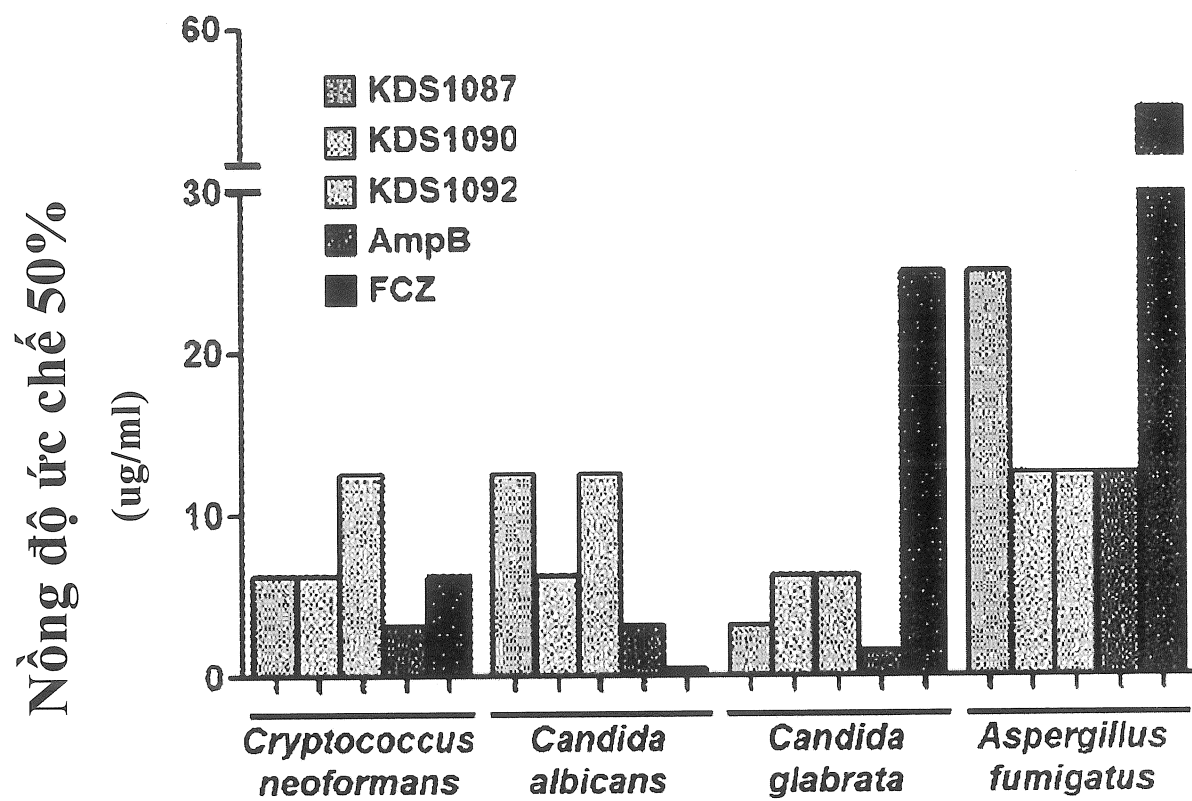
R_2 là C_{1-7} alkyl (với điều kiện là, nếu R_1 và R_3 trong Công thức 2 là hydro và R_2 là -CH₃, thì R_5 hoặc R_7 trong Công thức 1 không phải là flo; và với điều kiện là, nếu R_1 trong Công thức 3 là hydro, thì nhóm bất kỳ từ R_4 đến R_8 trong Công thức 1 không phải hydro và R_5 hoặc R_7 không phải flo).

FIG. 1



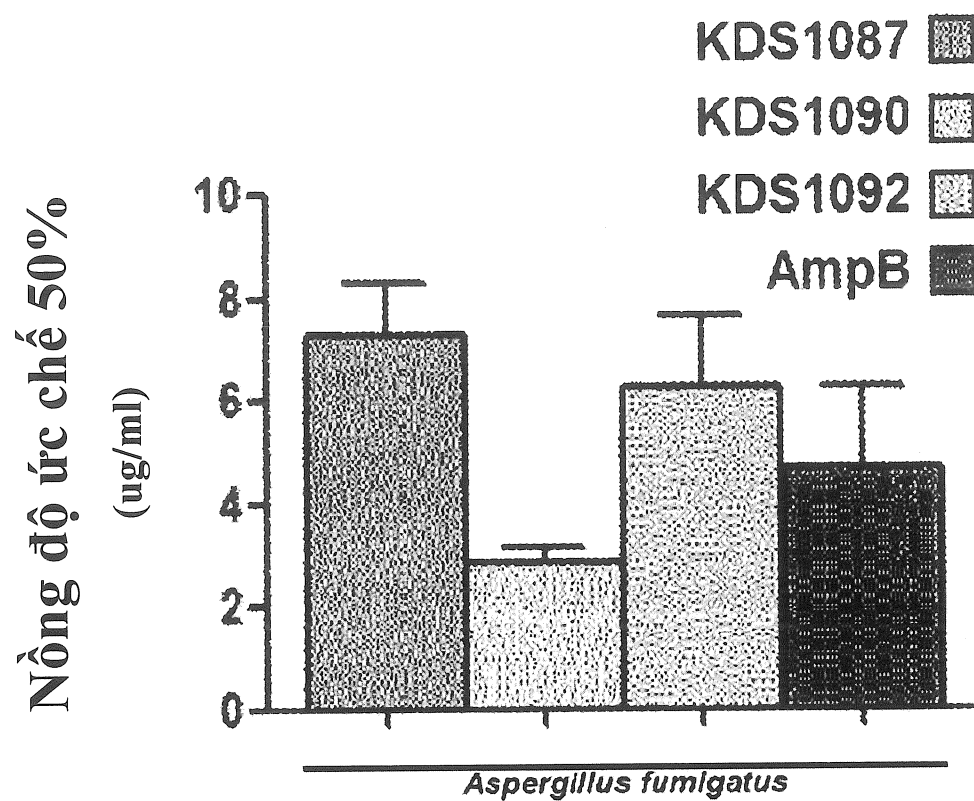
MIC50 (7 *Aspergillus* species)

- KDS1087: 9,82 (6,25-25,00) $\mu\text{g/ml}$
- KDS1090: 4,24 (1,56-12,50) $\mu\text{g/ml}$
- KDS1092: 7,14 (3,13-12,50) $\mu\text{g/ml}$
- Amphotericin B: 4,69 (3,13-12,5) $\mu\text{g/ml}$



Điều kiện 35°C

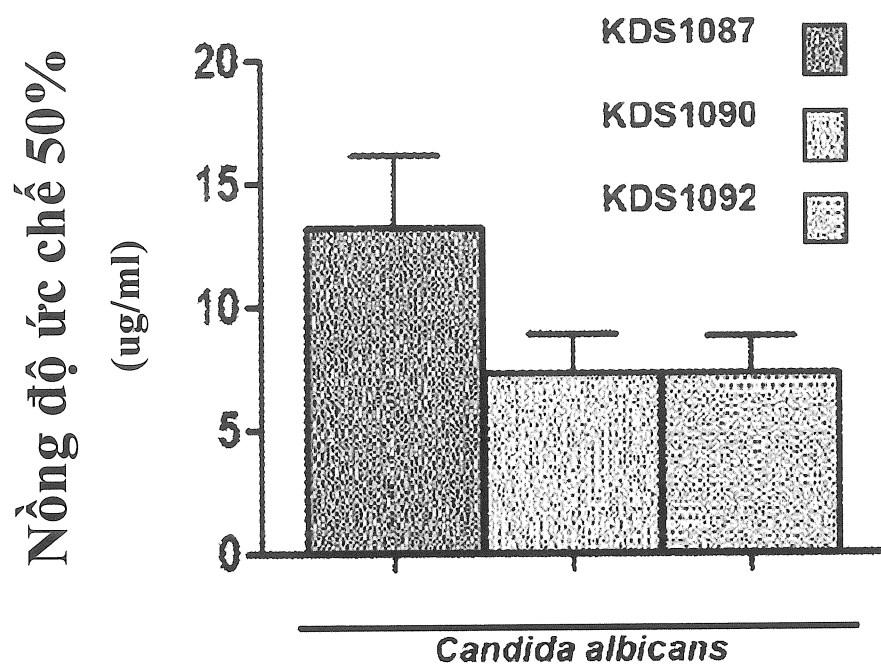
FIG. 2



MIC50 (7 *Aspergillus* species)

- KDS1087: 9,82 (6,25-25,00) $\mu\text{g/ml}$
- KDS1090: 4,24 (1,56-12,50) $\mu\text{g/ml}$
- KDS1092: 7,14 (3,13-12,50) $\mu\text{g/ml}$
- Amphotericin B: 4,69 (3,13-12,5) $\mu\text{g/ml}$

FIG. 3



- KDS1087: 13,24 (0,39-25,00) $\mu\text{g/ml}$
- KDS1090: 7,30 (0,39-12,50) $\mu\text{g/ml}$
- KDS1092: 7,26 (0,39-12,50) $\mu\text{g/ml}$

FIG. 4

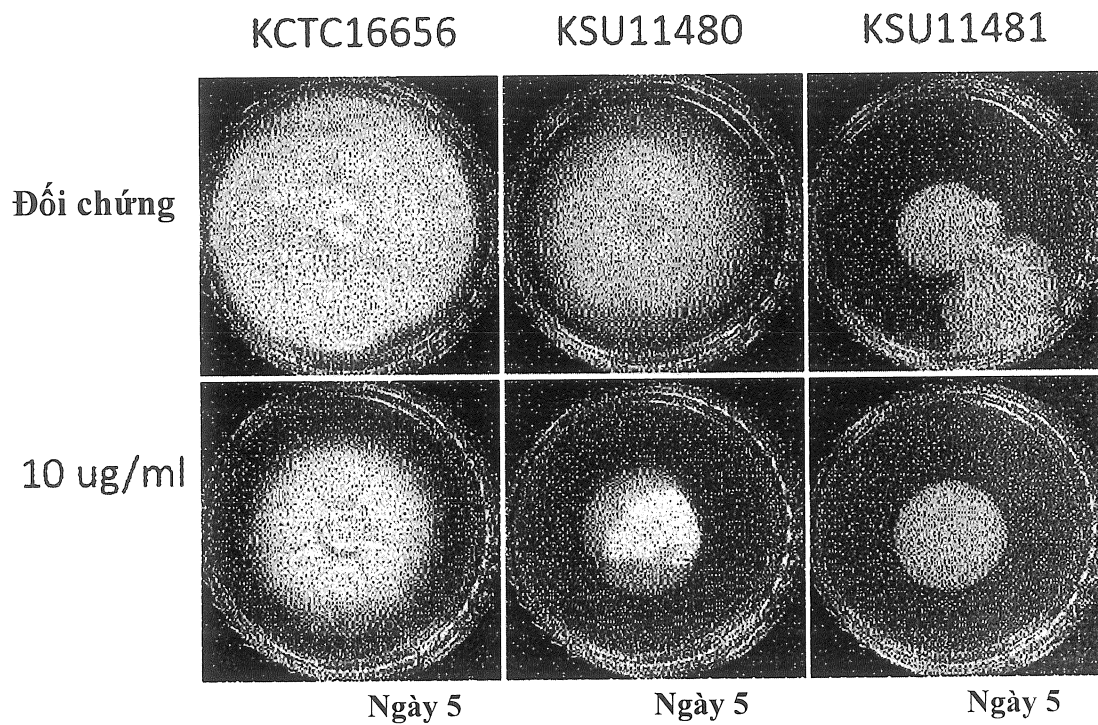


FIG. 5

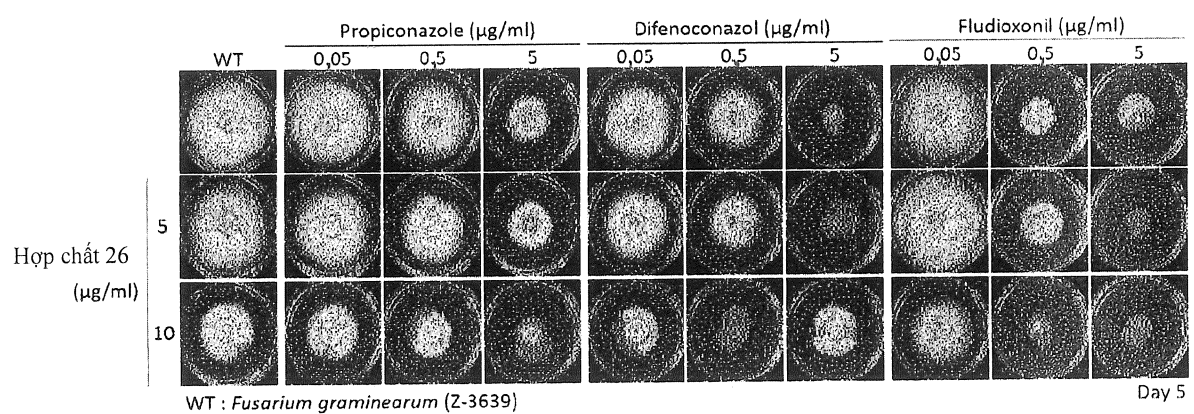


FIG. 6

