



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

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

(11)



1-0033563

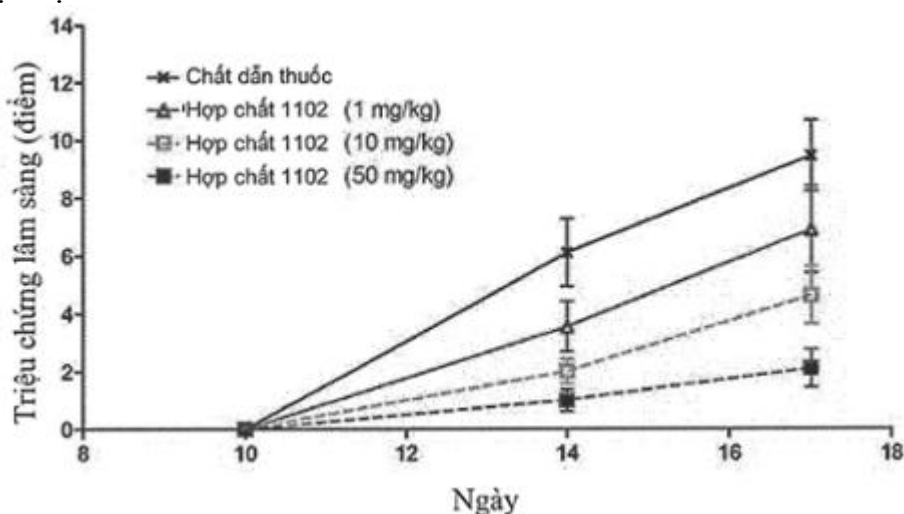
(51)⁷ C07D 241/04; C07D 211/34; A61K
31/435; A61K 31/4965

(13) B

- (21) 1-2017-04197 (22) 20/05/2016
(86) PCT/KR2016/005411 20/05/2016 (87) WO2016/190630 01/12/2016
(30) 10-2015-0071665 22/05/2015 KR
(45) 25/10/2022 415 (43) 25/09/2018 366A
(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03742, Republic of Korea
(72) LEE, Changsik (KR); LEE, Jaekwang (KR); SONG, Hyeseung (KR); BAE,
Daekwon (KR); HA, Nina (KR); KIM, Il Hyang (KR).
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT HETEROXYCLOALKYL LÀM CHẤT ỨC CHẾ CÓ CHỌN LỌC
HISTON DEAXETYLaza VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất heteroxycloalkyl có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza (HDAC), đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dung của chúng, dược phẩm chứa chúng và phương pháp bào chế các hợp chất heteroxycloalkyl. Các hợp chất heteroxycloalkyl theo sáng chế là các chất ức chế có chọn lọc histon deaxetylaza, và có thể được sử dụng hiệu quả để điều trị các bệnh liên quan đến histon deaxetylaza, cụ thể như bệnh tăng sinh tế bào, bệnh viêm, bệnh di truyền theo gen trội, bệnh chuyển hóa di truyền, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh cấp tính/mạn tính, chứng phì đại, chứng suy tim, bệnh mắt hoặc bệnh thoái hóa thần kinh.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất heteroxycloalkyl, cụ thể hơn là đề cập đến hợp chất heteroxycloalkyl có hoạt tính ức chế histon deacetylaza (HDAC), đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng và được phẩm chứa dẫn xuất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự điều hòa phiên mã trong tế bào là quá trình sinh học phức tạp. Một trong những nguyên tắc cơ bản trong điều hòa phiên mã là dựa trên sự cải biến sau dịch mã của các protein histon H2A/B, H3 và H4 vốn là các protein tạo thành phức hợp lõi protein gồm 8 phân tử histon. Cải biến đầu N của protein xảy ra tại đuôi lyzin bằng cách axetyl hóa hoặc metyl hóa, và tại đuôi serin bằng cách photphoryl hóa một phần của cái gọi là “mã histon” (theo Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000).

Trong một mô hình đơn giản, axetyl hóa đuôi lyzin tích điện dương làm giảm ái lực với ADN tích điện âm, do đó các yếu tố phiên mã có thể dễ dàng được tạo thành.

Sự axetyl hóa và deaxetyl (khử axetyl) hóa được xúc tác bởi các histon axetyltransferaza (HAT) và các histon deaxetylaza (HDAC) tương ứng. HDAC được gắn với phức hợp ức chế phiên mã, chuyển nhiễm sắc thể sang cấu trúc im lặng, bất hoạt về phiên mã (theo Marks và cộng sự, Nature Cancer Rev 1, 189-202, 2001). Ngược lại, một số HAT gắn với phức hợp hoạt hóa phiên mã để chuyển nhiễm sắc thể sang dạng hoạt hóa phiên mã. Cho đến nay, đã có ba lớp HDAC khác nhau được mô tả, cụ thể là, lớp I (HDAC 1-3, 8; Mr = 42-55 kDa) chủ yếu nằm trong nhân và miễn cảm với sự ức chế bởi Trichostatin A (TSA), lớp II (HDAC 4-7, 9, 10; Mr = 120-130 kDa) miễn cảm với TSA, và lớp III (SIRT1~7) khá khác biệt với 2 nhóm còn lại bởi chúng phụ thuộc vào NAD⁺ và không miễn cảm với TSA.

Chất ức chế HDAC tạo thành lớp thuốc chống ung thư mới có hoạt tính hoạt hóa quá trình biệt hóa và chết theo chương trình của tế bào. Bằng cách tác động vào HDAC, các chất ức chế HDAC ảnh hưởng đến cấu trúc nhiễm sắc thể bằng cách axetyl hóa histon, gây ra sự tái lập trình quá trình phiên mã phức tạp, cụ thể là, tái hoạt hóa gen ức chế khối u và kiểm soát gen ung thư. Ngoài việc gây ra sự axetyl hóa đuôi lysin tại đầu N trong protein histon lõi, chất ức chế HDAC còn tác động đến protein phi histon có ý nghĩa quan trọng đối với sinh học tế bào ung thư, bao gồm protein sốc nhiệt 90 (HSP90), tubulin hoặc protein ức chế khối u p53. Do đó, chất ức chế HDAC có thể được sử dụng không chỉ để điều trị ung thư, mà còn được sử dụng để điều trị các bệnh chuyển hóa di truyền, bệnh tự miễn, và nhiều loại bệnh tương tự khác, vì tính hiệu quả trong các mô hình động vật đối với bệnh viêm, viêm khớp dạng thấp, và bệnh thoái hóa thần kinh đã được chứng minh.

Các ví dụ về các bệnh liên quan đến ức chế HDAC bao gồm: bệnh tăng sinh tế bào như bệnh khối u ác tính, cụ thể là bệnh ung thư; bệnh viêm như viêm ruột, bệnh Crohn hoặc viêm loét dạ dày; bệnh di truyền theo gen trội như bệnh múa giật Huntington, hội chứng Down, hội chứng Edward hoặc hội chứng Patau; bệnh chuyển hóa di truyền như bệnh tiểu đường, bệnh Niemann-Pick, bệnh Gaucher, phenylketon niệu, bệnh Wilson, hoặc các bệnh xơ hóa, cụ thể như, xơ nang, xơ gan, xơ thận, xơ phổi hay xơ hóa da; các bệnh tự miễn như viêm khớp dạng thấp, hen, lupus, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, đa xơ cứng, bệnh Behcet, hoặc đào thải tạng ghép; các bệnh thần kinh cấp tính/mạn tính như chứng đột quỵ hoặc bệnh thận đa nang; chứng phì đại như phì đại tim; chứng suy tim như suy tim sung huyết hoặc suy tim xuất huyết; bệnh mắt như tăng nhãn áp, hội chứng mắt khô, thoái hóa điểm vàng khô, thoái hóa điểm vàng ướt, bệnh võng mạc tiểu đường, hoặc viêm niêm mạc miệng; bệnh thoái hóa khớp thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Charcot Marie Tooth, hoặc bệnh teo cơ tủy sống, cũng như các tình trạng và bệnh tật gây ra do chức năng bất thường của các enzyme HDAC.

Dựa theo cấu trúc, các chất ức chế HDAC được biết đến cho đến nay có thể được phân loại thành bốn nhóm: 1) axit béo mạch ngắn (axit butyric và axit valproic); 2) axit hydroxamic (trichostatin A, SAHA, và LBH-589); 3) peptit vòng

(desipeptit); và 4) benzamit (MS-275, và MGCD-0103) (Sonia và cộng sự, *International Journal of oncology* 33, 637-646, 2008). Các chất ức chế histamin deacetylaza (SAHA, LBH-589 và MS-275, v.v...) ức chế sự sinh trưởng của tế bào, và có hiệu quả gây biệt hóa tế bào và chết theo chương trình của các tế bào được biến đổi khác nhau không chỉ ở môi trường nuôi cấy mà còn ở mô hình động vật (Paul A. Marks và cộng sự, *Curr Opin. Oncol* 13, 477-483, 2001). Do đó các chất ức chế HDAC như SAHA, LBH-589 và MS-275 đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng với mục đích điều trị các loại ung thư khác nhau (Johnstone, R.W, *Rev. Drug, Discov* 1, 287-299, 2002). Các hợp chất tiêu biểu, hiện được gọi là chất ức chế HDAC, bao gồm SAHA (Sáng chế cấp lại (Reissue Patent) Mỹ số 385069, Zolinza, Vorinostat), PDX101 (WO 02/30879, Belinostat) và LBH-589 (WO 02/22577, Panobinostat) là các hợp chất hydroxamat, và MS-275 (sáng chế châu Âu số 0847992 Entinostat) và MGCD0103 (WO 04/69823, Mocetinostat) là các hợp chất benzamit. Trong số các hợp chất này, SAHA đã được phê duyệt vào tháng 10 năm 2006 và đã được sử dụng làm tác nhân điều trị u lympho T ở da (CTCL), và kết quả cho thấy rằng SAHA không đủ hiệu quả và có tác dụng phụ (Paul A. Marks và cộng sự, *Cancer Res* 66, 5781-5789, 2006).

Các chất ức chế HDAC khác nhau đang trong giai đoạn phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay, chỉ có các chất ức chế HDAC không chọn lọc đã được xác định là các thuốc chống ung thư. Ở liều cao, các chất ức chế HDAC không chọn lọc thường gây ra các phản ứng phụ như mệt mỏi và buồn nôn (Piekarz và cộng sự, *Pharmaceuticals* 2010, 3, 2751-2767). Phản ứng phụ là do sự ức chế các HDAC lớp I. Do tác dụng phụ, việc sử dụng các chất ức chế HDAC không chọn lọc trong việc phát triển các loại thuốc ngoài thuốc chống ung thư đã bị hạn chế (Witt và cộng sự, *Cancer Letters*, 2009, 277, 8-21).

Trong khi đó, thực tế nghiên cứu cho thấy rằng sự ức chế có chọn lọc HDAC lớp II không thể hiện độc tính như trong ức chế HDAC lớp I. Ngoài ra, khi các chất ức chế HDAC có chọn lọc được phát triển, các tác dụng phụ như độc tính gây ra bởi sự ức chế HDAC không chọn lọc có thể được khắc phục. Do đó, các chất ức chế HDAC có chọn lọc có tiềm năng được phát triển thành các chất điều trị có hiệu quả

để điều trị nhiều bệnh khác nhau (Matthias và cộng sự, Mol Cell, Biol, 2008, 28, 1688-1701).

Trong thực tế, HDAC 6 vốn là một thành viên của các HDAC lớp II chủ yếu có mặt trong tế bào chất và tham gia vào quá trình deacetyl hóa một số cơ chất phi histon (HSP90, cortactin, v.v...), bao gồm tubulin (Yao và cộng sự, Mol. Cell 2005, 18, 601-607). Hơn nữa, HDAC 6 có hai vùng xúc tác, và vùng ngón tay kềm đuôi C của nó có thể gắn với các protein đã ubiquitin hóa. HDAC 6 có một số protein phi histon là cơ chất, và do đó đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh khác nhau, như bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh (Santo và cộng sự, Blood 2012 119: 2579-258; Vishwakarma và cộng sự, International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu và cộng sự, J. Neurol. Sci 2011, 304, 1-8).

Theo đó, vấn đề đặt ra là cần phải phát triển các chất ức chế HDAC 6 có chọn lọc để điều trị ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh mà không gây ra tác dụng phụ như các chất ức chế không chọn lọc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế HDAC có chọn lọc, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có hoạt tính ức chế HDAC có chọn lọc cao, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất phương pháp bào chế các hợp chất này.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất trên dùng trong điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC, bao gồm ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa kết quả phân tích tác dụng của hợp chất 1102 đối với việc làm giảm viêm khớp trên các mô hình được gây viêm khớp bằng tá được.

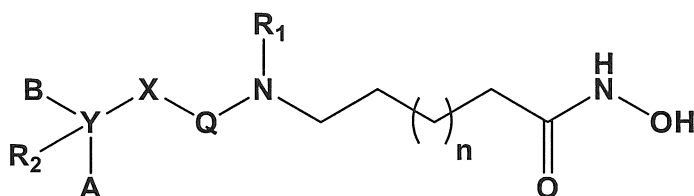
Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế đã tìm ra các hợp chất có hoạt tính ức chế HDAC, và đã sử dụng các hợp chất này để ức chế hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC, do đó hoàn thành sáng chế.

Các chất ức chế HDAC

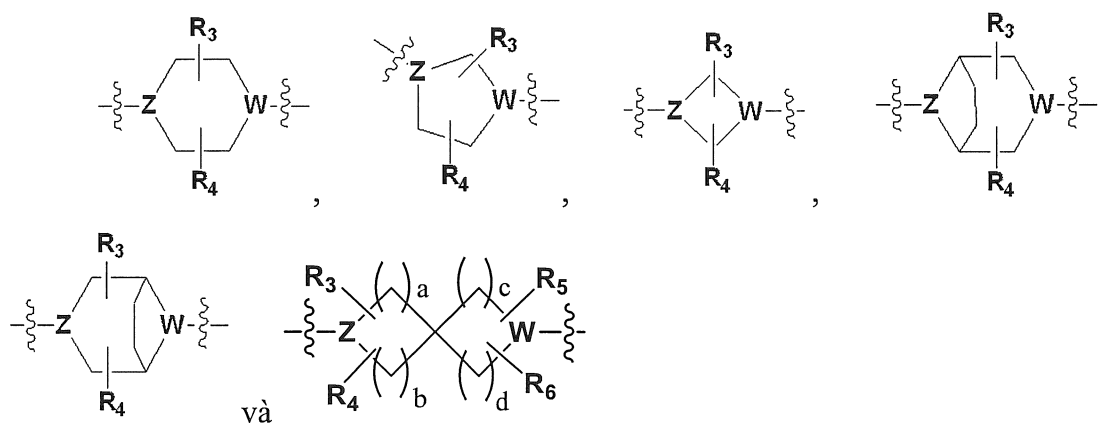
Để đạt được các mục tiêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất của công thức I dưới đây, đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Công thức I



trong đó

X là heteroxycloalkyl được chọn từ nhóm bao gồm:



{trong đó Z và W độc lập với nhau là CH hoặc N, ít nhất một trong số Z và W là N,

a, b, c và d độc lập với nhau là 1, 2 hoặc 3, và

R_3 , R_4 , R_5 và R_6 độc lập với nhau là -H hoặc -C₁-C₄ alkyl};

Y là C hoặc N;

A và B độc lập với nhau là -C₁-C₄ alkyl, -C₆-C₁₀ aryl, -C₃-C₁₂ heteroaryl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl, -C₂-C₁₀ heteroxycloalkyl, hoặc -C₃-C₁₀ xycloankenyl {trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của -C₁-C₄ alkyl có thể được thế bằng -OH hoặc halogen, và -C₆-C₁₀ aryl, -C₃-C₁₂ heteroaryl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl, -C₂-C₁₀ heteroxycloalkyl và -C₃-C₁₀ xycloankenyl có thể độc lập với nhau không được thế hoặc được thế bằng -OH, -C₁-C₄ alkyl, -OC₁-C₄ alkyl, -CF₃ hoặc halogen tại một hoặc nhiều nguyên tử hydro của chúng};

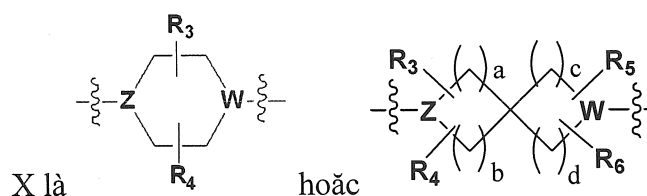
Q là C=O hoặc SO₂;

R_1 là -H hoặc -C₁-C₄ alkyl;

R_2 là -H, -OH, -C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ alkylhydroxy, halogen hoặc không có {với điều kiện là khi Y là C, R_2 là -H, -OH, -C₁-C₄ alkyl hoặc -C₁-C₄ alkylhydroxy, và khi Y là N, R_2 là không có}; và

n là 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo phương án thực hiện của sáng chế,



{trong đó Z và W độc lập với nhau là CH hoặc N, và ít nhất một trong số Z và W là N,

a, b, c và d độc lập với nhau là 1, 2 hoặc 3, và

R_3 , R_4 , R_5 và R_6 độc lập với nhau là -H hoặc -C₁-C₄ alkyl};

Y là C hoặc N;

A và B độc lập với nhau là -C₁-C₄ alkyl, -C₆-C₁₀ aryl hoặc -C₃-C₁₂ heteroaryl {trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của -C₁-C₄ alkyl có thể được thế bằng -OH hoặc halogen, và -C₆-C₁₀ aryl hoặc -C₃-C₁₂ heteroaryl có thể độc lập với nhau không được thế hoặc được thế bằng -OH, -C₁-C₄ alkyl, -OC₁-C₄ alkyl, -CF₃ hoặc halogen tại một hoặc nhiều nguyên tử hydro của chúng};

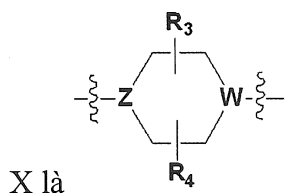
Q là C=O hoặc SO₂;

R_1 là -H hoặc -C₁-C₄ alkyl;

R_2 là -H, -OH, halogen hoặc không có {với điều kiện là khi Y là C, R_2 là -H, -OH hoặc halogen, và khi Y là N, R_2 là không có}; và

n là 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo một phương án thực hiện khác của sáng chế,



{trong đó Z và W độc lập với nhau là CH hoặc N, ít nhất một trong số Z và W là N, và

R_3 và R_4 độc lập với nhau là -H hoặc C₁-C₄ alkyl};

Y là C hoặc N;

A và B độc lập với nhau là -C₁-C₄ alkyl, -C₆-C₁₀ aryl hoặc -C₃-C₁₂ heteroaryl {trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của -C₁-C₄ alkyl có thể được thế bằng -OH hoặc halogen, và C₆-C₁₀ aryl và C₃-C₁₂ heteroaryl có thể độc lập với nhau

không được thế hoặc được thế bằng -OH, -C₁-C₄ alkyl, -OC₁-C₄ alkyl, -CF₃ hoặc halogen tại một hoặc nhiều nguyên tử hydro của chúng};

Q là C=O;

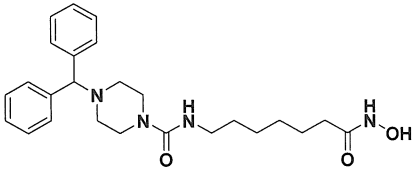
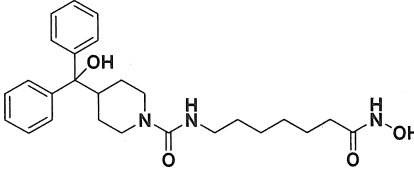
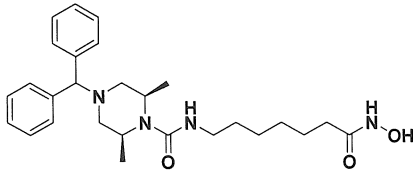
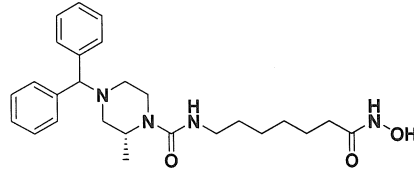
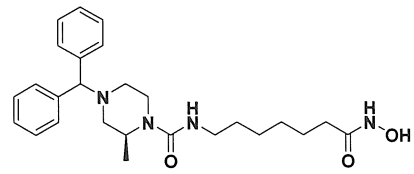
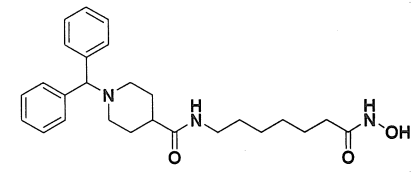
R₁ là -H hoặc -C₁-C₄ alkyl;

R₂ là -H, -OH, halogen hoặc không có {với điều kiện là khi Y là C, R₂ là -H, -OH hoặc halogen, và khi Y là N, R₂ là không có}; và

n là 3.

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được trình bày trên các bảng 1-3 dưới đây:

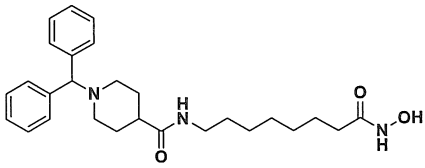
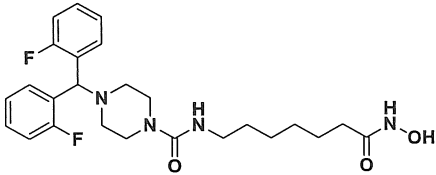
Bảng 1

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1102		1124	
1188		1189	
1190		1209	

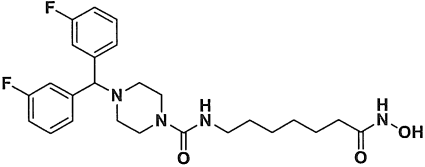
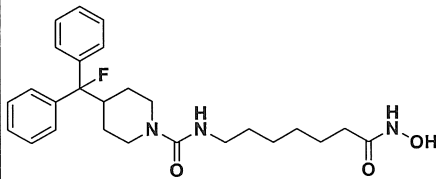
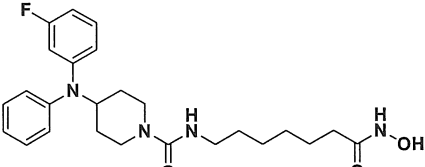
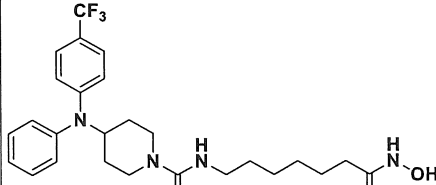
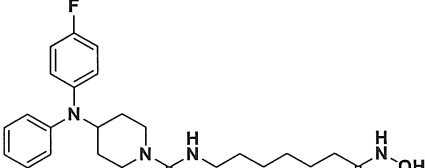
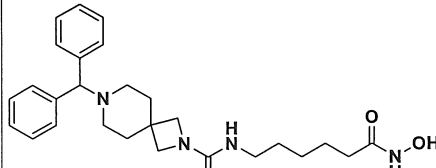
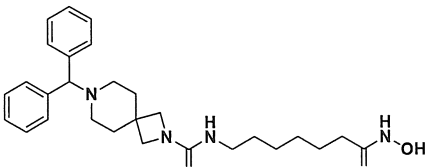
1210		1213	
1221		1222	

Bảng 2

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1223		1224	
1240		1241	
1243		1256	
1257		1316	

1317		1647	
------	---	------	--

Bảng 3

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1648		1649	
1719		1726	
1734		1763	
1764			

Theo sáng chế, các hợp chất được mô tả trên các bảng 1-3 trên đây hoặc muối được dụng của chúng tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 1124, 1188, 1189, 1190, 1209, 1221, 1224, 1241 và 1243, và tốt nhất là được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 1102, 1124, 1188 và 1209.

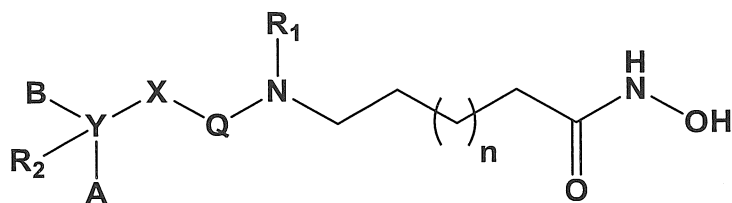
Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” có nghĩa là muối bất kỳ thường được sử dụng trong lĩnh vực dược. Ví dụ cụ thể về muối được dụng, nhưng không giới hạn, bao gồm: muối với ion vô cơ như canxi, kali, natri hoặc magie, muối với axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iodic, axit pecloric hoặc axit sunfuric, muối với axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit succinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galaturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanilic hoặc axit hydroiodic, muối với axit sunfonic như axit metansunfonic, axit etansunfonic, axit benzensunfonic, axit p-toluensunfonic hoặc axit naphthalensunfonic, muối với axit amin như glyxin, arginin hoặc lyzin, và muối với amin như trimetylamin, trietylamin, amoniac, pyrin hoặc picolin.

Các hợp chất của công thức I có thể bao gồm một hay nhiều cacbon bất đối xứng, và do đó có thể tồn tại ở dạng chất triệt quang (racemat), hỗn hợp triệt quang, đồng phân đối hình đơn, hỗn hợp phi đối hình, và đồng phân phi đối hình riêng biệt. Các hợp chất của công thức I có thể được tách thành các đồng phân như trên theo phương pháp đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể là, phương pháp sắc ký cột hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Ngoài ra, các đồng phân lập thể riêng biệt của các hợp chất của công thức I có thể được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp chuyên biệt lập thể sử dụng nguyên liệu khởi đầu và/hoặc chất phản ứng tinh khiết về quang học có cấu hình đã biết.

Chế phẩm chứa hợp chất ức chế HDAC, cách sử dụng chế phẩm này và phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng chế phẩm này

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC, dược phẩm bao gồm thành phần hoạt tính là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó.

Công thức I



trong đó, R_1 , R_2 , A, B, X, Y, Q và n được định nghĩa như trên.

Các ví dụ về các bệnh liên quan đến HDAC bao gồm: bệnh tăng sinh tế bào như bệnh khối u ác tính, cụ thể là bệnh ung thư; bệnh viêm như viêm ruột, bệnh Crohn hoặc viêm loét dạ dày; bệnh di truyền theo gen trội như bệnh múa giật Huntington, hội chứng Down, hội chứng Edward hoặc hội chứng Patau; bệnh chuyển hóa di truyền như bệnh tiểu đường, bệnh Niemann-Pick, bệnh Gaucher, phenylketon niệu, bệnh Wilson, hoặc các bệnh xơ hóa, cụ thể như, xơ nang, xơ gan, xơ thận, xơ phổi hay xơ hóa da; các bệnh tự miễn như viêm khớp dạng thấp, hen, lupus, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến, đa xơ cứng, bệnh Behcet, hoặc đào thải tạng ghép; các bệnh thần kinh cấp tính/mạn tính như chứng đột quỵ hoặc bệnh thận đa nang; chứng phì đại như phì đại tim; chứng suy tim như suy tim sung huyết hoặc suy tim xuất huyết; bệnh mắt như tăng nhãn áp, hội chứng mắt khô, thoái hóa điểm vàng khô, thoái hóa điểm vàng ướt, bệnh võng mạc tiểu đường, hoặc viêm niêm mạc miệng; bệnh thoái hóa khớp thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Charcot Marie Tooth, hoặc bệnh teo cơ tủy sống, cũng như các tình trạng và bệnh tật gây ra do chức năng bất thường của các enzyme HDAC.

Muối được dụng được mô tả ở trên tương ứng với muối được dụng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức I theo sáng chế.

Để sử dụng, chế phẩm được theo sáng chế còn có thể bao gồm thêm ít nhất một chất mang được dụng ngoài hợp chất của công thức I, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó. Chất mang được dụng được sử dụng theo sáng chế có thể là ít nhất một trong các loại bao gồm: nước muối sinh lý, nước vô trùng, dung dịch Ringer, nước muối đậm, dung dịch dextroza, dung dịch mantodextri, glyxerol, etanol, và hỗn hợp của hai hay nhiều loại trên. Nếu cần thiết, được phẩm có thể bao gồm các phụ gia thông thường khác như chất chống oxy hóa, chất đệm

hoặc chất kháng khuẩn. Ngoài ra, dược phẩm còn có thể được công thức hóa thành công thức tiêm được như dung dịch, huyền dịch, chất lỏng đục, v.v..., thuốc viên, viên nang, dạng hạt nhỏ hoặc viên nén bằng cách sử dụng chất pha loãng, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất bôi trơn. Do đó, dược phẩm của sáng chế có thể ở dạng miếng dán, chất lỏng, viên, viên nang, hạt nhỏ, viên nén, viên đạn, v.v... Các công thức này có thể được bào chế hoặc bằng phương pháp thông thường được sử dụng để công thức hóa trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng phương pháp được làm rõ trong Khoa học dược phẩm Remington (ấn bản mới nhất), Công ty phát hành Mack, Easton PA.

Chế phẩm dược của sáng chế có thể được sử dụng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa (cụ thể như tĩnh mạch, dưới da, trong màng bụng hoặc ngoài da) tùy thuộc vào mục đích sử dụng. Liều của chế phẩm dược thay đổi tùy thuộc vào thể trọng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe và chế độ ăn uống của bệnh nhân, thời gian sử dụng, chế độ sử dụng thuốc, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh, và nhiều yếu tố liên quan khác. Liều dùng hàng ngày của hợp chất của công thức I theo sáng chế có thể là khoảng 1-500 mg/kg, tốt nhất là 5-100 mg/kg, và có thể được sử dụng một hoặc một số lần trong ngày.

Ngoài hợp chất của công thức I, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó, chế phẩm dược của sáng chế còn có thể chứa thêm một hoặc nhiều thành phần hoạt tính thể hiện hiệu lực dược tính tương đương hoặc tương tự.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC, phương pháp bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng có hiệu quả trị liệu” có nghĩa là một lượng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có hiệu quả phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế HDAC, bằng cách sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó cho động vật có vú bao gồm người.

Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC theo sáng chế bao gồm ức chế hoặc ngăn ngừa bệnh, cũng như điều trị bệnh trước khi xuất hiện các triệu chứng bằng cách sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I. Trong quản lý bệnh, liều dự phòng hoặc liều điều trị của một thành phần hoạt tính cụ thể sẽ thay đổi theo tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng, và cũng có thể thay đổi theo con đường thành phần hoạt tính được sử dụng. Liều và liều lượng cũng sẽ thay đổi tùy theo tuổi, thể trọng, và sự đáp ứng của từng bệnh nhân. Phác đồ liều dùng phù hợp có thể được chọn bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật thông qua việc xem xét các yếu tố ảnh hưởng nêu trên. Ngoài ra, phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC theo sáng chế có thể còn bao gồm thêm việc sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu thành phần hoạt tính bổ sung hữu ích cho việc điều trị bệnh cùng với hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, trong đó thành phần hoạt tính bổ sung có thể thể hiện hiệu quả phối hợp hoặc phụ trợ với hợp chất của công thức I.

Sáng chế cũng đề xuất cách sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh liên quan đến HDAC. Để bào chế thuốc, hợp chất được biểu diễn bởi công thức I có thể được trộn với phụ gia, chất pha loãng, chất mang được dụng hoặc các chất cần thiết khác, và được kết hợp với các thành phần hoạt tính khác sao cho các thành phần hoạt tính có thể có hiệu quả phối hợp.

Các chi tiết được đề cập trong cách sử dụng, thành phần và phương pháp điều trị của sáng chế có thể được kết hợp hợp lý trừ khi mâu thuẫn với nhau.

Phương pháp bào chế hợp chất ức chế HDAC

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế các hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng.

Phương pháp bào chế sẽ được mô tả sau đây cùng với việc tham khảo các sơ đồ phản ứng 1-10 sau đây.

Trong phần mô tả, các chữ viết tắt có nghĩa như sau:

DIPEA: *N,N*-Diisopropyletylamin

MeI: Metyl iodua

DMF: Dimetylformamit

MeOH: Metanol

EDC: 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit

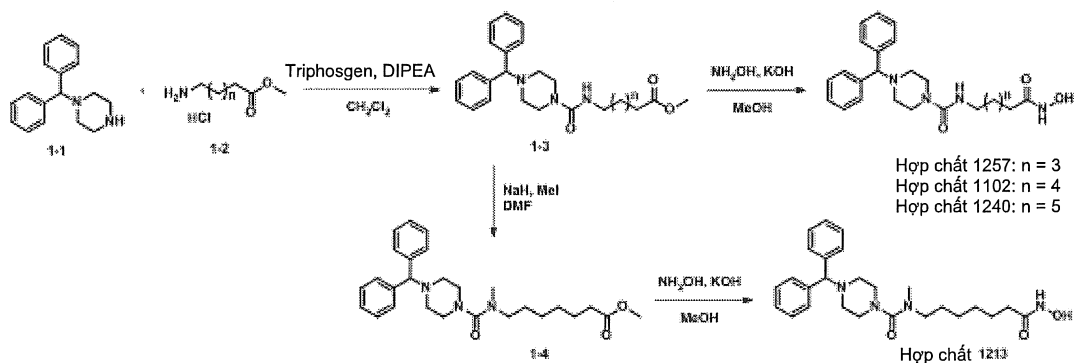
HOBt: Hydroxybenzotriazol

BINAP: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl

DAST: Dietylaminosunfua triflorua

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$: Natri triaxetoxylborohydrua

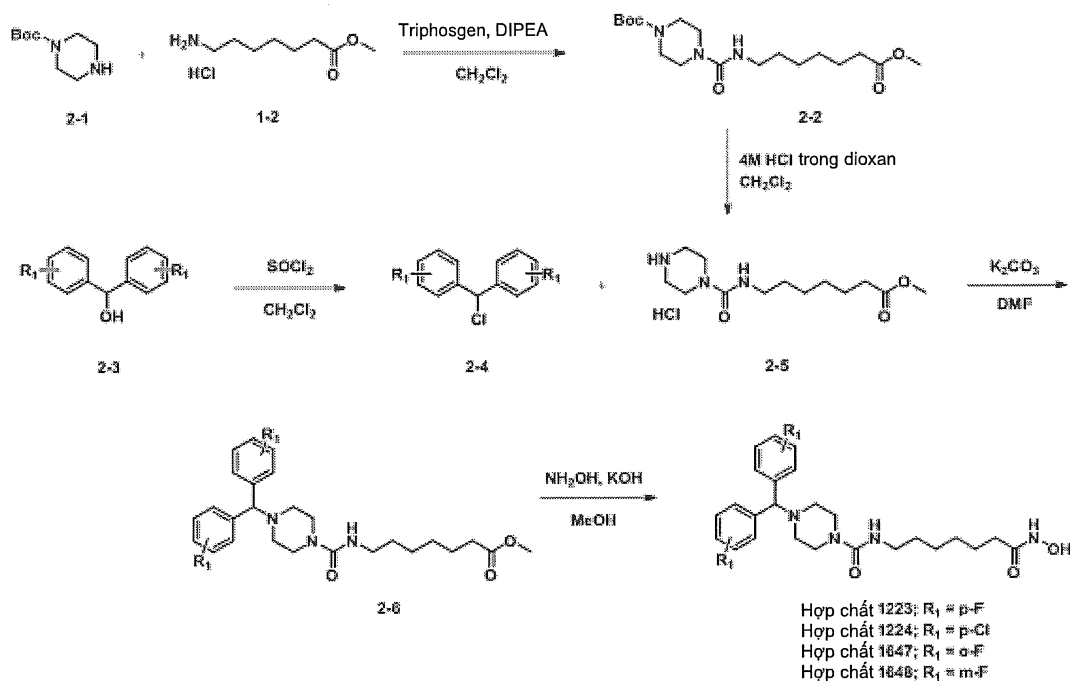
Sơ đồ phản ứng 1



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 1 trên đây, hợp chất của công thức 1-1 được đưa vào phản ứng tạo ure với metyl 6-aminohexanoat hydroclorua, metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua hoặc metyl 8-aminooctanoat hydroclorua (formula 1-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 1-3. Kali hydroxit (KOH), metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 1-3 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp các hợp chất cuối cùng 1102, 1240 và 1257.

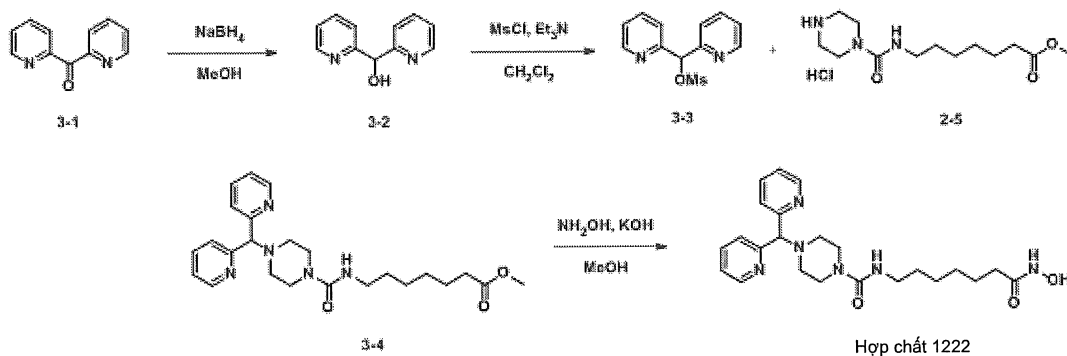
Ngoài ra, hợp chất của công thức 1-3 có methyl 7-aminoheptanoat được đưa vào, được phản ứng với iodometan để tổng hợp hợp chất của công thức 1-4. Kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 1-4 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp hợp chất cuối cùng 1213.

Sơ đồ phản ứng 2



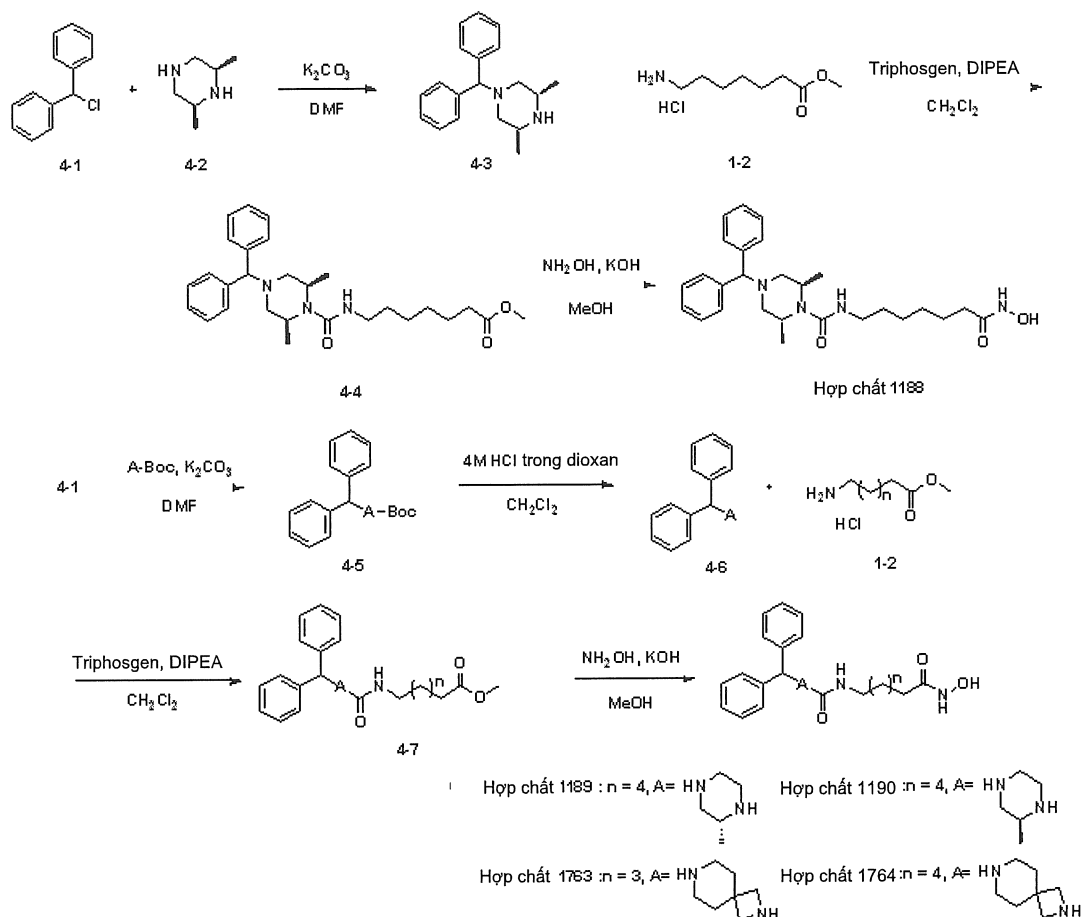
Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 2 trên đây, hợp chất của công thức 2-1 được đưa vào phản ứng tạo ure với methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (công thức 1-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 2-2, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với dung dịch axit clohydric 4 M để loại bỏ nhóm bảo vệ amin (Boc), qua đó tổng hợp hợp chất của công thức 2-5. Hợp chất của công thức 2-3 được phản ứng với thionyl clorua để tổng hợp hợp chất của công thức 2-4, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 2-5 để tổng hợp hợp chất của công thức 2-6. Kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 2-6 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp các hợp chất cuối cùng 1223, 1224, 1647 và 1648.

Sơ đồ phản ứng 3



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 3 trên đây, hợp chất của công thức 3-1 được khử bằng natri borohydrua để tổng hợp hợp chất của công thức 3-2, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với metansunfonyl clorua để tổng hợp hợp chất của công thức 3-3. Hợp chất của công thức 3-3 được đưa vào phản ứng thế với hợp chất của công thức 2-5 để tổng hợp hợp chất của công thức 3-4. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 3-4 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp hợp chất cuối cùng 1222.

Sơ đồ phản ứng 4

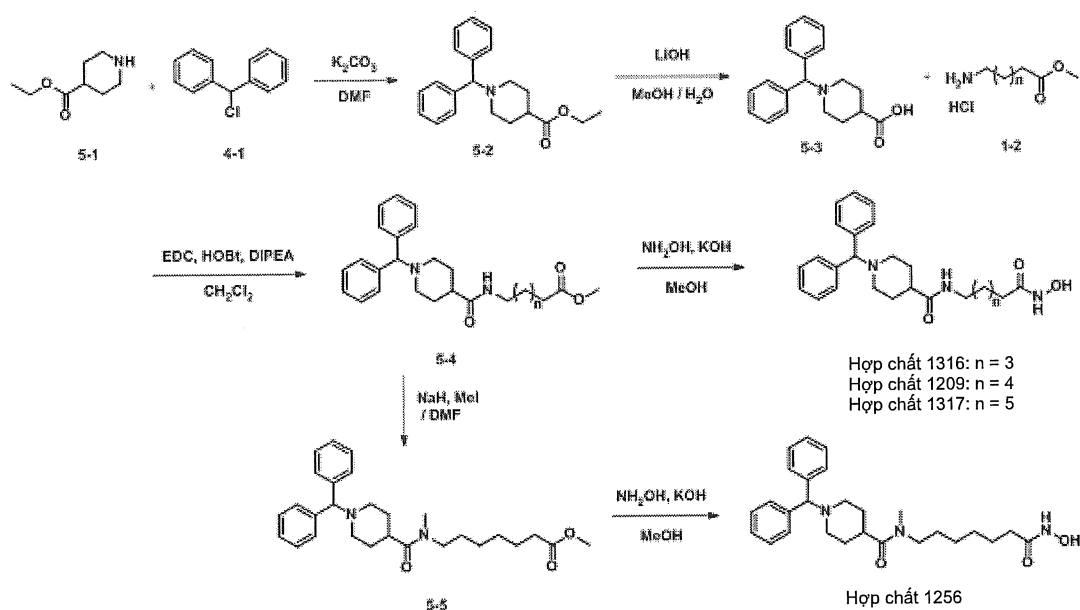


Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 4 trên đây, hợp chất của công thức 4-1 được đưa vào phản ứng thế với (2S,6R)-2,6-dimethylpiperazin (công thức 4-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 4-3, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng tạo ure với metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua để tổng hợp hợp chất của công thức 4-4. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 4-4 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp hợp chất cuối cùng 1188.

Ngoài ra, hợp chất của công thức 4-1 được phản ứng với hợp chất A-Boc, và tiếp đó được xử lý với dung dịch axit clohydric 4 M để loại bỏ nhóm bảo vệ (Boc), qua đó tổng hợp hợp chất của công thức 4-6. Hợp chất của công thức 4-6 được đưa vào phản ứng tạo ure với hợp chất của công thức 1-2 để tổng hợp hợp chất của công thức 4-7. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào

hợp chất của công thức 4-7 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp các hợp chất cuối cùng 1189, 1190, 1763 và 1764.

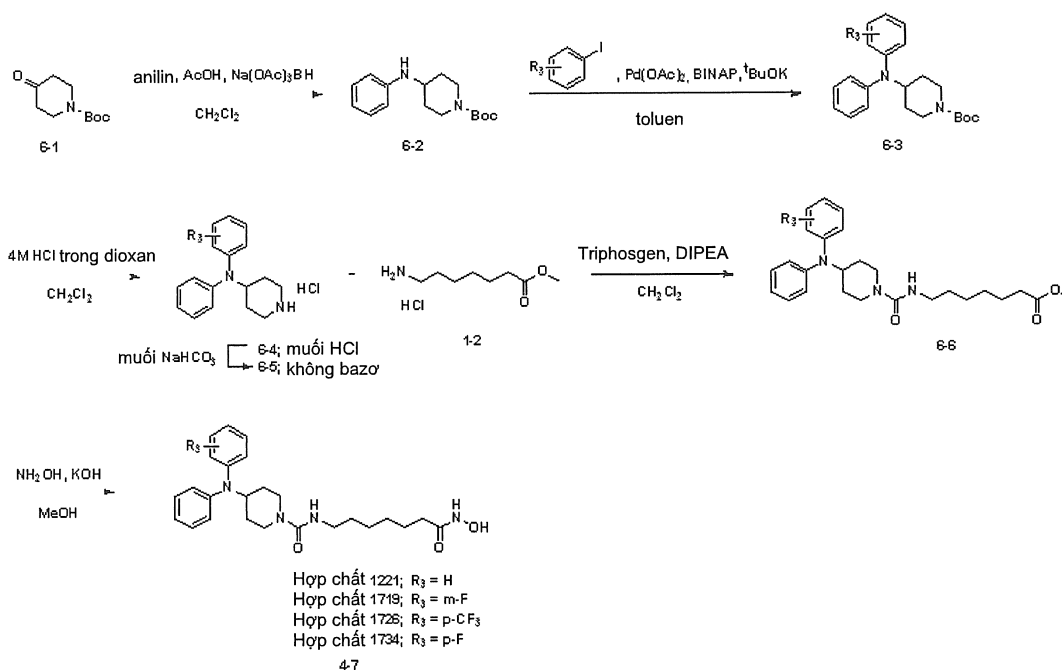
Sơ đồ phản ứng 5



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 5, hợp chất của công thức 5-1 được đưa vào phản ứng thế với (clometylen)dibenzen (công thức 4-1) để tổng hợp hợp chất của công thức 5-2, hợp chất này tiếp đó được thủy phân bằng liti hydroxit (LiOH) để tổng hợp hợp chất của công thức 5-3. Hợp chất của công thức 5-3 được đưa vào gắn amit với metyl 6-aminoheptanoat hydroclorua, metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua hoặc metyl 8-aminoheptanoat hydroclorua để tổng hợp hợp chất của công thức 5-4. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 5-4 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp các hợp chất cuối cùng 1209, 1316 và 1317.

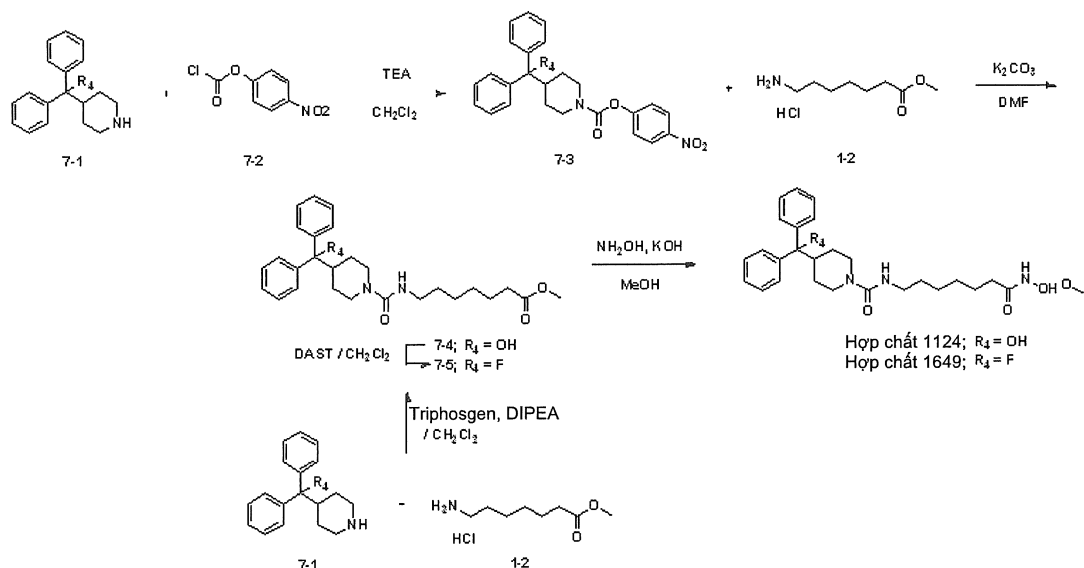
Ngoài ra, hợp chất của công thức 5-4 có metyl 7-aminoheptanoat được đưa vào, được phản ứng với iodometan để tổng hợp hợp chất của công thức 5-5. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 5-5 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp hợp chất cuối cùng 1256.

Sơ đồ phản ứng 6



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 6 trên đây, hợp chất của công thức 6-1 được đưa vào để khử amin với anilin để tổng hợp hợp chất của công thức 6-2, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng Buckwald để tổng hợp hợp chất của công thức 6-3. Hợp chất của công thức 6-3 được phản ứng với dung dịch axit clohydric 4 M để loại bỏ nhóm bảo vệ amin (Boc), và tiếp đó được phản ứng với dung dịch natri bicarbonat bão hòa để tổng hợp hợp chất của công thức 6-5. Hợp chất của công thức 6-5 được đưa vào phản ứng tạo ure với methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (công thức 1-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 6-6. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 6-6 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp các hợp chất cuối cùng 1221, 1719, 1726 và 1734.

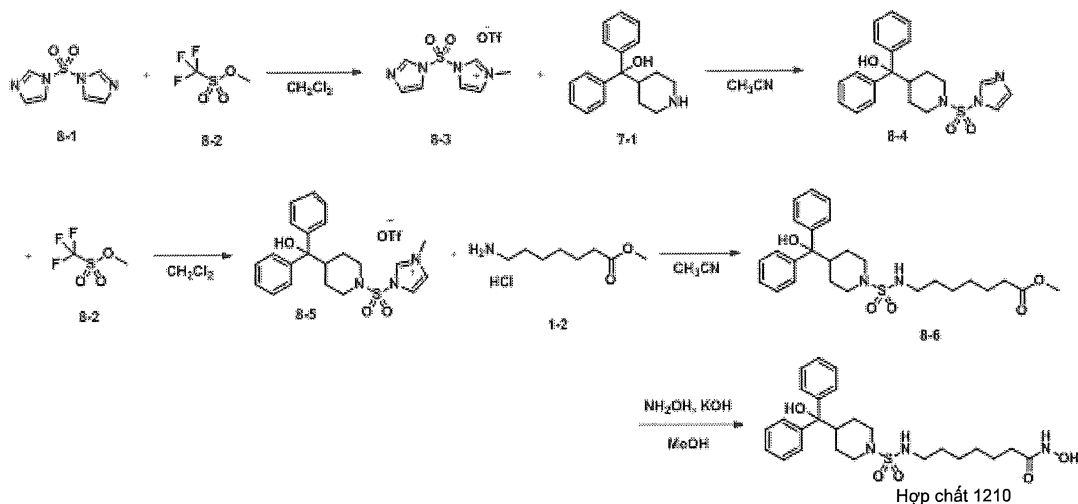
Sơ đồ phản ứng 7



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 7, hợp chất của công thức 7-1 được phản ứng với 4-nitrophenyl cacbonocloridat (công thức 7-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 7-3, hợp chất này tiếp đó được đưa vào phản ứng thế với metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (công thức 1-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 7-4. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 7-4 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp hợp chất cuối cùng 1124.

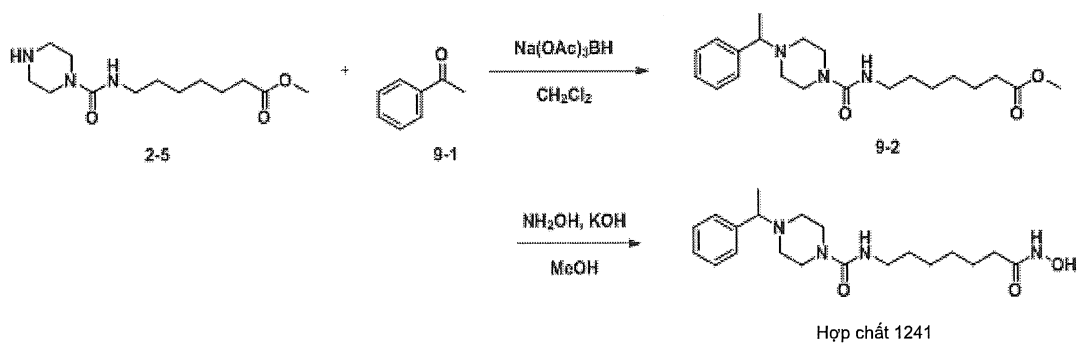
Ngoài ra, hợp chất của công thức 7-1 được đưa vào phản ứng tạo ure với metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (công thức 1-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 7-4, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với diethylaminosunfua triflorua (DAST) để tổng hợp hợp chất của công thức 7-5. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 7-5 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp hợp chất cuối cùng 1649.

Sơ đồ phản ứng 8



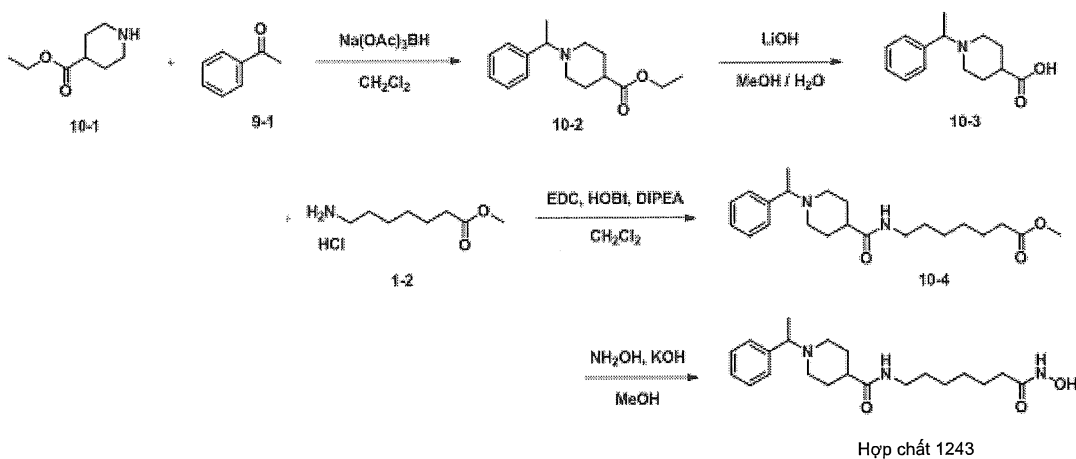
Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 8 trên đây, hợp chất của công thức 8-1 được phản ứng với methyl triflorometansunfonat (công thức 8-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 8-3. Hợp chất của công thức 8-3 được phản ứng với diphenyl(piperidin-4-yl)metanol (công thức 7-1) để tổng hợp hợp chất của công thức 8-4, hợp chất này tiếp đó được phản ứng với methyl triflorometansunfonat (công thức 8-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 8-5. Hợp chất của công thức 8-5 được phản ứng với methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (công thức 1-2) để tổng hợp hợp chất của công thức 8-6. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 8-6 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp hợp chất cuối cùng 1210.

Sơ đồ phản ứng 9



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 9 trên đây, hợp chất của công thức 2-5 được đưa vào để khử amin với axetophenon để tổng hợp hợp chất của công thức 9-2. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 9-2 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp hợp chất cuối cùng 1241.

Sơ đồ phản ứng 10



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 10 trên đây, hợp chất của công thức 10-1 được đưa vào để khử amin với axetophenon để tổng hợp hợp chất của công thức 10-2, hợp chất này tiếp đó được thủy phân bằng liti hydroxit (LiOH) để tổng hợp hợp chất của công thức 10-3. Hợp chất của công thức 10-3 được đưa vào gắn amit với metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua để tổng hợp hợp chất của công thức 10-4. Tiếp đó, kali hydroxit, metanol và dung dịch hydroxylamin được thêm vào hợp chất của công thức 10-4 và được phản ứng ở nhiệt độ phòng, qua đó tổng hợp hợp chất cuối cùng 1243.

Các hợp chất được biểu diễn bởi công thức I theo sáng chế, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể ức chế có chọn lọc HDAC, và do đó thể hiện hiệu quả tốt trong phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC.

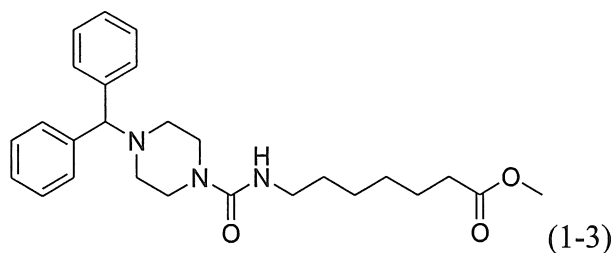
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các ví dụ ưu tiên sẽ được trình bày để làm rõ sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ chỉ được đưa ra để làm rõ sáng chế và không có xu hướng giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các chất phản ứng và dung môi được đề cập dưới đây được mua từ Sigma-Aldrich và TCI trừ trường hợp cụ thể khác, HPCL được thực hiện bằng cách sử dụng Waters e2695. Đối với silic dioxit (silica gel) cho sắc ký cột, silica gel (230-400 mesh) từ Merck được sử dụng. Dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR) được đo bằng cách sử dụng máy sắc ký khối phổ Bruker 400 MHz, và khối phổ thu được bằng cách sử dụng Agilent 1100 series.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 1102

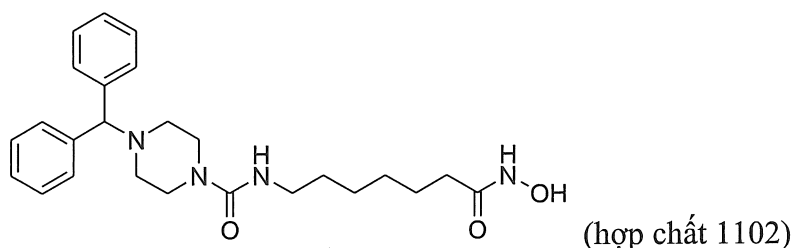
Bước 1: Tổng hợp methyl 7-(4-benzhydrylpiperazin-1-carboxamido)heptanoat (công thức 1-3)



1-benzhydrylpiperazin (0,200 g, 0,793 mmol), methyl 7-aminoheptanoat (0,151 g, 0,951 mmol), triphosgen (0,118 g, 0,396 mmol) và DIPEA (0,415 ml, 2,378 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C_{18} ; dung dịch axit formic (axit metanoic) 1%/axetonitrin = 100-20%) và được cô đặc bằng cách cho đi qua lõi SPE (nhựa PL-HCO_3), qua đó

thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 1-3 (0,075 g, 21,6%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp 4-benzhydryl-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperazin-1-carboxamid (hợp chất 1102)

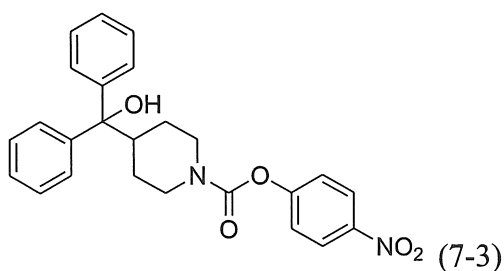


Hợp chất của công thức 1-3 (0,075 g, 0,171 mmol) được bào chế trong bước 1, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,210 ml, 3,428 mmol) và kali hydroxit (0,096 g, 1,714 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 ml) được thêm vào sản phẩm cô đặc, rồi hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô, qua đó thu được hợp chất mong muốn 1102 (0,047 g, 62,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (^1H NMR) [400 MHz, DMSO- d_6 (DMSO: Dimetyl sunfoxit)] δ 9,39 (brs, 1 H), 7,42 (d, 4 H, $J = 7,2$ Hz), 7,29 (t, 4 H, $J = 7,5$ Hz), 7,18 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 6,40 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 4,28 (s, 1 H), 3,27 (s, 4 H), 2,98 - 2,93 (m, 2 H), 2,08 (s, 4 H), 1,89 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 1,44 - 1,43 (m, 2 H), 1,34 - 1,33 (m, 2 H), 1,20 (s, 4 H); MS (ESI) m/z 439,6 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

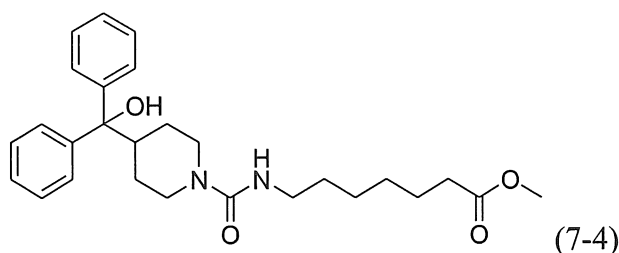
Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 1124

Bước 1: Tổng hợp 4-nitrophenyl 4-(hydroxydiphenylmetyl)piperidin-1-carboxylat (công thức 7-3)



Diphenyl(piperidin-4-yl)metanol (0,100 g, 0,374 mmol) và trietylamin (0,104 ml, 0,748 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở 0°C, và 4-nitrophenyl cloformat (0,083 g, 0,411 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻ để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô đặc, qua đó thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 7-3 (0,152 g, 94,0%) dưới dạng dầu không màu.

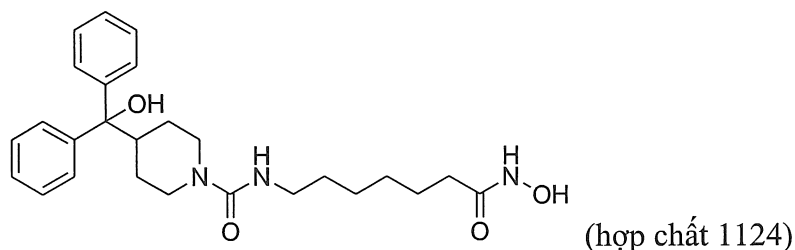
Bước 2: Tổng hợp metyl 7-(4-(hydroxydiphenylmetyl)piperidin-1-cacboxamido)heptanoat (công thức 7-4)



Hợp chất của công thức 7-3 (0,152 g, 0,351 mmol) được bào chế trong bước 1, metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,280 g, 1,757 mmol) và kali cacbonat (0,097 g, 0,703 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 100°C trong 17 giờ. Tiếp đó, nhiệt độ được hạ xuống nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột

(SiO₂, ống 12 g; etyl axetat/hexan = 10-40%) và được cô đặc, qua đó thu được hợp chất của công thức 7-4 (0,075 g, 39,4 %) dưới dạng dầu màu cam.

Bước 3: N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-4-(hydroxydiphenylmetyl) piperidin-1-cacboxamit (hợp chất 1124)

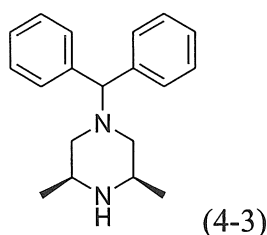


Hợp chất của công thức 7-4 (0,075 g, 0,166 mmol) được bào chế trong bước 2, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,203 ml, 3,314 mmol) và kali hydroxit (0,093 g, 1,657 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1124 (0,007 g, 9,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (brs, 1 H), 7,52 (d, 4 H, *J* = 7,6 Hz), 7,27 (t, 4 H, *J* = 7,7 Hz), 7,13 (t, 2 H, *J* = 7,3 Hz), 6,30 (t, 1 H, *J* = 5,3 Hz), 5,32 (brs, 1 H), 3,94 (d, 2 H, *J* = 13,4 Hz), 2,99 - 2,94 (m, 2 H), 2,67 - 2,58 (m, 3 H), 1,91 (t, 2 H, *J* = 7,4 Hz), 1,48 - 1,46 (m, 2 H), 1,35 - 1,34 (m, 2 H), 1,30 - 1,25 (m, 6 H).

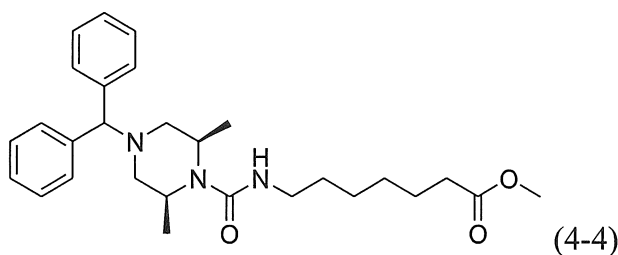
Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 1188

Bước 1: Tổng hợp (3S,5R)-1-benzhydryl-3,5-dimethylpiperazin (hợp chất 4-3)



(2R,6S)-2,6-dimethylpiperazin (1,000 g, 8,757 mmol), (clometylen)dibenzen (3,550 g, 17,515 mmol) và kali cacbonat (6,052 g, 43,787 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-3 (0,798 g, 32,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

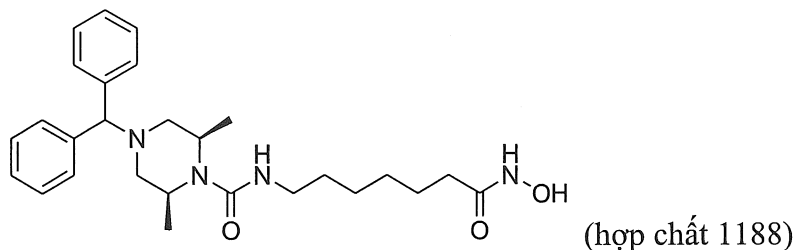
Bước 2: Tổng hợp metyl 7-((2S,6R)-4-benzhydryl-2,6-dimethylpiperazin-1-carboxamido)heptanoat (công thức 4-4)



Triphosgen (0,159 g, 0,535 mmol) và diisopropylamin (0,561 ml, 3,210 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở 0°C, và metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,251 g, 1,284 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ. Hợp chất của công thức 4-3 (0,300 g, 1,070 mmol) được bào chế trong bước 1 được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc

được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = from 0% to 30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-4 (0,212 g, 42,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp (2S,6R)-4-benzhydryl-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-2,6-dimethylpiperazin-1-carboxyamid (hợp chất 1188)

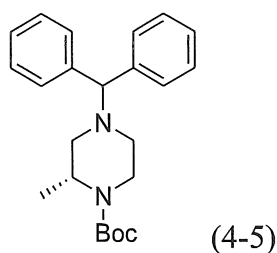


Hợp chất của công thức 4-4 (0,100 g, 0,215 mmol) được bảo chế trong bước 2, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,263 ml, 4,295 mmol) và kali hydroxit (0,121 g, 2,148 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicarbonat bão hòa (30 ml) được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1188 (0,099 g, 98,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,51 (d, 4 H, $J = 7,5$ Hz), 7,30 (t, 4 H, $J = 7,6$ Hz), 7,19 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 6,23 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 4,23 (s, 1 H), 3,94 (brs, 2 H), 3,03 - 2,98 (m, 2 H), 2,60 (d, 2 H, $J = 10,9$ Hz), 1,96 - 1,90 (m, 4 H), 1,46 - 1,45 (m, 2 H), 1,38 - 1,36 (m, 2 H), 1,26 - 1,22 (m, 10 H).

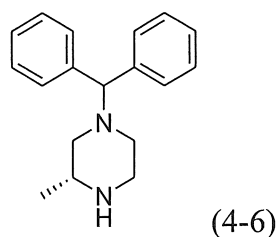
Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất 1189

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (R)-4-benzhydryl-2-methylpiperazin-1-carboxylat (công thức 4-5)



(R)-tert-butyl 2-methylpiperazin-1-carboxylat (1,000 g, 4,993 mmol), (clometylen)dibenzen (2,024 g, 9,986 mmol) và kali cacbonat (3,450 g, 24,965 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 80°C trong 17 giờ rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-5 (0,813 g, 44,4 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

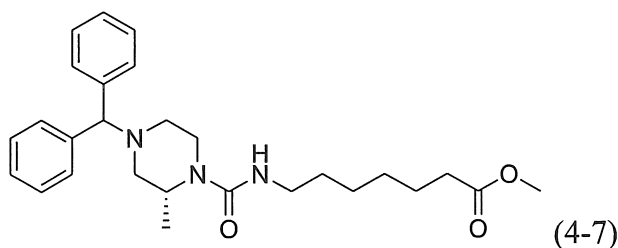
Bước 2: Tổng hợp (R)-1-benzhydryl-3-methylpiperazin (công thức 4-6)



Hợp chất của công thức 4-5 (0,813 g, 2,218 mmol) được bào chế trong bước 1 được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 5,546 ml, 22,183 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp.

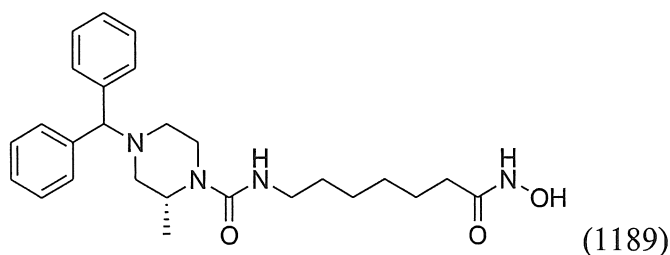
Hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-6 (0,590 g, 99,8%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Tổng hợp methyl (R)-7-(4-benzhydryl-2-methylpiperazin-1-carboxamido)heptanoat (công thức 4-7)



Triphosgen (0,167 g, 0,563 mmol) và DIPEA (1,180 ml, 6,757 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở 0°C, và methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,264 g, 1,351 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ. Hợp chất của công thức 4-6 (0,300 g, 1,126 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 12 g; etyl axetat/hexan = from 0% to 30%) và được cô đặc. Tiếp đó, sản phẩm cô đặc được tinh chế lại bằng sắc ký cột (Waters, C₁₈; dung dịch axit formic 1%/axetonitrin = 75-5%) và được cô đặc bằng cách cho đi qua lõi SPE để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-7 (0,106 g, 20,8 %).

Bước 4: Tổng hợp (R)-4-benzhydryl-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-2-methylpiperazin-1-carboxamid (hợp chất 1189)

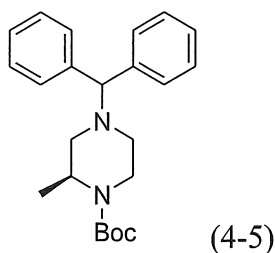


Hợp chất của công thức 4-7 (0,100 g, 0,221 mmol) được bào chế trong bước 3, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,271 ml, 4,429 mmol) và kali hydroxit (0,124 g, 2,214 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat (30 ml) được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1189 (0,099 g, 98,8 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (brs, 2 H), 7,45 (t, 4 H, $J = 6,3$ Hz), 7,30 (t, 4 H, $J = 7,6$ Hz), 7,19 (t, 2 H, $J = 6,8$ Hz), 6,36 - 6,34 (m, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,04 (brs, 1H), 3,62 (d, 1 H, $J = 12,4$ Hz), 3,01 - 2,93 (m, 3 H), 2,67 (d, 1 H, $J = 9,6$ Hz), 2,60 (d, 1 H, $J = 10,8$ Hz), 1,95 (dd, 1 H, $J = 11,0, 3,0$ Hz), 1,88 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 1,78 (t, 1 H, $J = 10,1$ Hz), 1,44 - 1,43 (m, 2 H), 1,36 - 1,35 (m, 2 H), 1,20 - 1,18 (m, 7 H).

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 1190

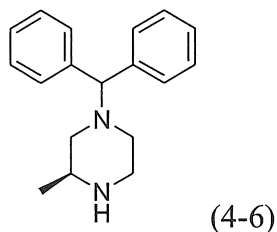
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (S)-4-benzhydryl-2-methylpiperazin-1-carboxylat (công thức 4-5)



(S)-tert-butyl 2-methylpiperazin-1-carboxylat (1,000 g, 4,993 mmol), (clometylen)dibenzen (2,024 g, 9,986 mmol) và kali cacbonat (3,450 g, 24,965 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 80°C trong 17 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ

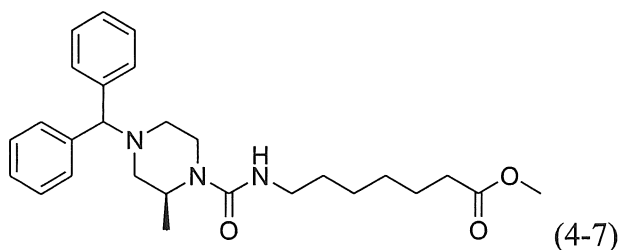
cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-5 (0,742 g, 40,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp (S)-1-benzhydryl-3-methylpiperazin (công thức 4-6)



Hợp chất của công thức 4-5 (0,742 g, 2,025 mmol) được bảo chế trong bước 1 được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 5,061 ml, 20,246 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm (0,530 g, 98,3 %, chất rắn màu trắng) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

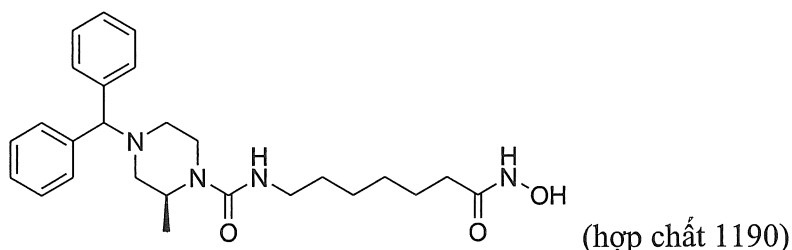
Bước 3: Tổng hợp methyl (S)-7-(4-benzhydryl-2-methylpiperazin-1-carboxamido)heptanoat (công thức 4-7)



Triphosgen (0,111 g, 0,375 mmol) và DIPEA (0,582 g, 4,505 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở 0°C, và methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,176 g, 0,901 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt

độ. Hợp chất của công thức 4-6 (0,200 g, 0,751 mmol) được bào chế trong bước 2 được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-7 (0,213 g, 62,8 %) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

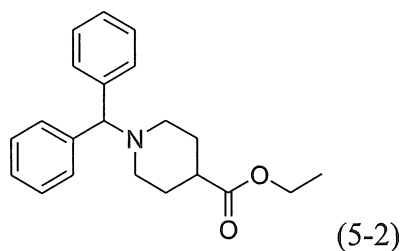
Bước 4: Tổng hợp (S)-4-benzhydryl-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-2-methylpiperazin-1-carboxamid (hợp chất 1190)



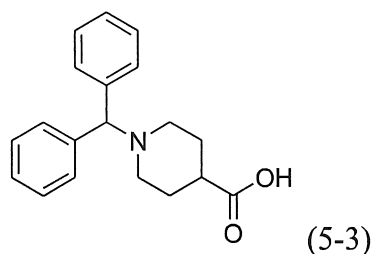
Hợp chất của công thức 4-7 (0,100 g, 0,221 mmol) được bào chế trong bước 3, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,271 ml, 4,429 mmol) và kali hydroxit (0,124 g, 2,214 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat (30 ml) được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1190 (0,093 g, 92,8 %) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (brs, 2 H), 7,45 (t, 4 H, $J = 6,3$ Hz), 7,30 (t, 4 H, $J = 7,6$ Hz), 6,35 (t, 1 H, $J = 5,5$ Hz), 4,23 (s, 1 H), 4,04 (brs, 1 H), 3,62 (d, 1 H, $J = 12,6$ Hz), 3,03 - 2,92 (m, 3 H), 2,67 (d, 1 H, $J = 10,6$ Hz), 2,60 (d, 1 H, $J = 11,2$ Hz), 1,95 (dd, 1 H, $J = 11,1, 3,1$ Hz), 1,88 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 1,80 - 1,75 (m, 1 H), 1,45 - 1,43 (m, 2 H), 1,36 - 1,34 (m, 2 H), 1,20 - 1,18 (m, 7 H).

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 1209

Bước 1: Tổng hợp etyl 1-benzhydrylpiperidin-4-cacboxylat (công thức 5-2)

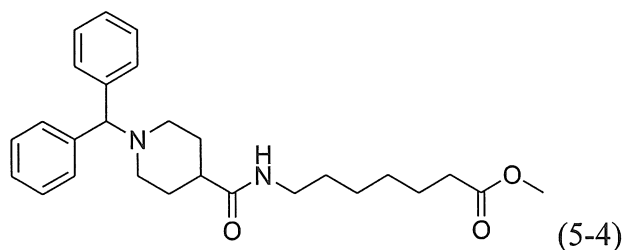
Etyl piperidin-4-cacboxylat (3,000 g, 19,083 mmol), (clometylen)dibenzen (5,802 g, 28,624 mmol) và kali cacbonat (13,187 g, 95,414 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (50 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, rồi tiếp đó được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 40 g; etyl axetat/hexan = 0-15%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 5-2 (1,410 g, 22,8 %) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp axit 1-benzhydrylpiperidin-4-cacboxylic (công thức 5-3)

Hợp chất của công thức 5-2 (1,410 g, 4,360 mmol) được bào chế trong bước 1 và LiOH (0,209 g, 8,719 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml)/nước (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 60°C trong 17 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi tiếp đó được trung hòa bằng dung dịch

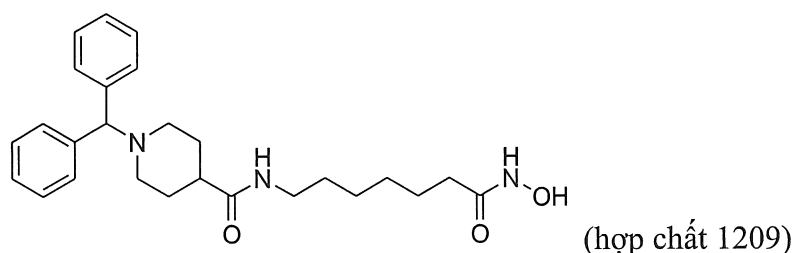
axit clohydric 1 N và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm (1,300 g, 101,0%, chất rắn màu trắng) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Tổng hợp methyl 7-(1-benzhydrylpiperidin-4-cacboxamido)heptanoat (công thức 5-4)



Hợp chất của công thức 5-3 (1,500 g, 5,078 mmol) được bảo chế trong bước 2, methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (1,988 g, 10,156 mmol), EDC(1,947 g, 10,156 mmol), HBOt (1,372 g, 10,156 mmol) và diisopropylamin (4,435 ml, 25,391 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (30 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 40 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 5-4 (1,810 g, 81,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp 1-benzhydryl-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperidin-4-cacboxamit (hợp chất 1209)



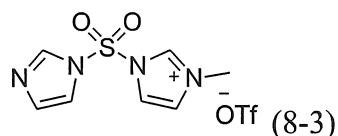
Hợp chất của công thức 5-4 (1,000 g, 2,290 mmol) được bảo chế trong bước 3, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 2,802 ml, 45,809 mmol) và kali hydroxit

(1,285 g, 22,904 mmol) được hòa tan trong metanol (15 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn 1209 (1,000 g, 99,8 %) thu được dưới dạng chất rắn màu cam nhạt mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (t, 1 H, $J = 5,4$ Hz), 7,40 (d, 4 H, $J = 7,3$ Hz), 7,27 (t, 4 H, $J = 7,5$ Hz), 7,16 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 4,25 (s, 1 H), 2,98 (q, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 2,79 (d, 2 H, $J = 11,0$ Hz), 2,09 ~ 2,02 (m, 1 H), 1,89 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 1,77 (t, 2 H, $J = 9,8$ Hz), 1,66 ~ 1,59 (m, 4 H), 1,45 ~ 1,39 (m, 2 H), 1,34 ~ 1,32 (m, 2 H), 1,29 ~ 1,27 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 438,2 ($M^+ + H$).

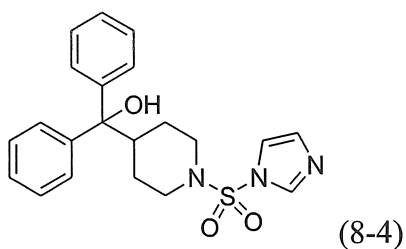
Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất 1210

Bước 1: Tổng hợp 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflorometansunfonat (công thức 8-3)



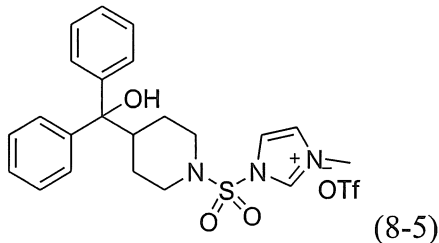
1,1'-sunfonylbis(1H-imidazol) (5,000 g, 25,227 mmol) và methyl triflorometansunfonat (2,855 ml, 25,227 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 8-3 (5,160 g, 45,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp 1-((1H-imidazol-1-yl)sunfonyl)piperidin-4-yl)diphenylmetanol (công thức 8-4)



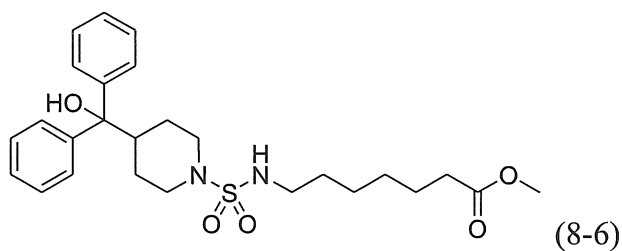
Diphenyl(piperidin-4-yl)metanol (1,000 g, 3,740 mmol) và hợp chất của công thức 8-3 (2,033 g, 5,610 mmol) được bào chế trong bước 1 được hòa tan trong axetonitrin (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 8-4 (0,487 g, 32,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp (1-((3-metyl-1H-3l4-imidazol-1-yl)sunfonyl)piperidin-4-yl)diphenylmetanol triflorometansunfonat (công thức 8-5)



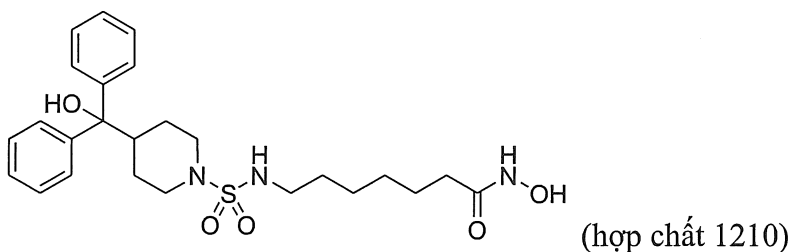
Hợp chất của công thức 8-4 (0,487 g, 1,225 mmol) được bào chế trong bước 2 và metyl triflorometansunfonat (0,146 ml, 1,286 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng metylen clorua và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 8-5 (0,670 g, 97,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp metyl 7-((4-(hydroxydiphenylmetyl)piperidin)-1-sulfonamido)hepatanoat (công thức 8-6)



Hợp chất của công thức 8-5 (0,504 g, 0,897 mmol) được bảo chế trong bước 3 và methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,228 g, 1,167 mmol) được hòa tan trong axetonitrin (3 ml) ở 80°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 12 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 8-6 (0,147 g, 33,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp N-hydroxy-7-((4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin)-1-sulfonamido)heptanamit (hợp chất 1210)



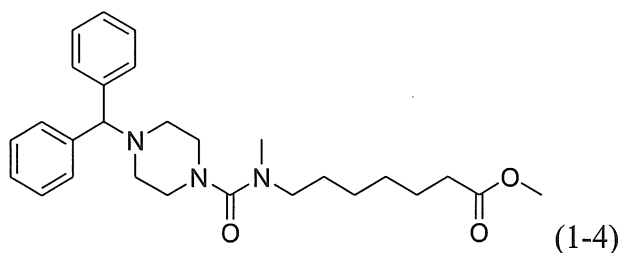
Hợp chất của công thức 8-6 (0,150 g, 0,307 mmol) được bảo chế trong bước 4, kali hydroxit (0,172 g, 3,070 mmol) và hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,188 ml, 3,070 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn 1210 (0,067 g, 44,6%)

thu được dưới dạng chất rắn màu trắng và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,52 (d, 4 H, $J = 7,4$ Hz), 7,26 (t, 4 H, $J = 7,6$ Hz), 7,12 (m, 3 H), 3,46 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,63 (m, 3 H), 1,93 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 1,48 - 1,22 (m, 13 H); MS (ESI) m/z 490,6 ($M^+ + H$).

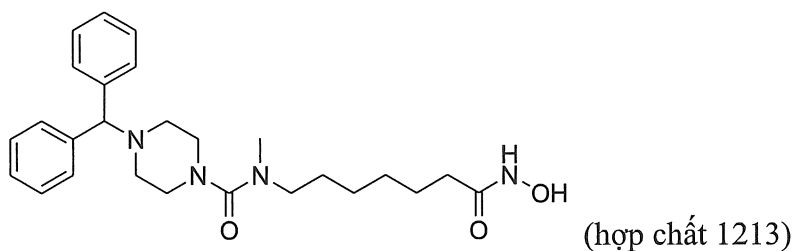
Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất 1213

Bước 1: Tổng hợp methyl 7-(4-benzhydryl-N-methylpiperazin-1-carboxamido)heptanoat (công thức 1-4)



Methyl 7-(4-benzhydrylpiperazin-1-carboxamido)heptanoat (0,100 g, 0,229 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,046 g, 1,143 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 0°C, và iodometan (0,071 ml, 1,143 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 4 g; etyl axetat/hexan = 10-40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 1-4 (0,097 g, 94,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp 4-benzhydryl-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-N-methylpiperazin-1-carboxamit (hợp chất 1213)



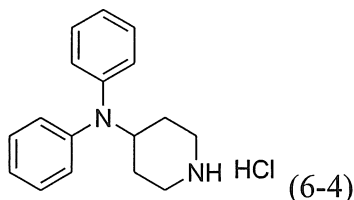
Hợp chất của công thức 1-4 (0,097 g, 0,215 mmol) được bảo chế trong bước 1, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,263 ml, 4,296 mmol) và kali hydroxit (0,121 g, 2,148 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn 1213 (0,010 g, 10,3%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, 4 H, $J = 7,4$ Hz), 7,27 (t, 4 H, $J = 7,5$ Hz), 7,17 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 4,26 (s, 1 H), 3,24 - 3,22 (m, 4 H), 3,17 (t, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 2,81 (s, 3 H), 2,41 - 2,38 (m, 4 H), 2,07 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 1,62 - 1,52 (m, 4 H), 1,33 - 1,24 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 453,4 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất 1221

Bước 1: Tổng hợp N,N-diphenylpiperidin-4-amin hydroclorua (công thức 6-

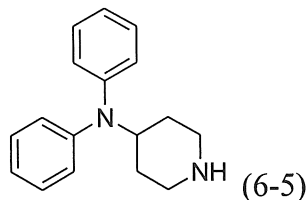
4)



Tert-butyl 4-(diphenylamino)piperidin-1-carboxylat (1,000 g, 2,837 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 3,546 ml, 14,185 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc, được

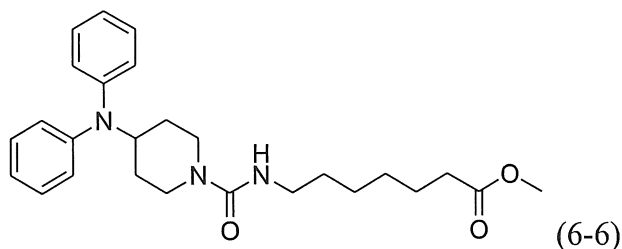
rửa bằng metylen clorua và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 6-4 (0,800 g, 97,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp N,N-diphenylpiperidin-4-amin (công thức 6-5)



Hợp chất của công thức 6-4 (0,600 g, 2,077 mmol) được bào chế trong bước 1 được hòa tan trong nước (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 ml) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm (0,496 g, 94,6%, dầu không màu) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

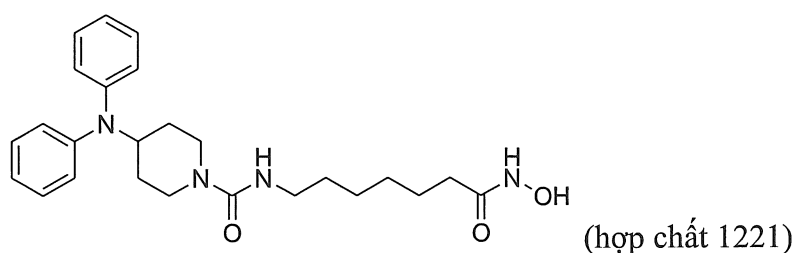
Bước 3: Tổng hợp methyl 7-(4-(diphenylamino)piperidin-1-carboxamido)heptanoat (công thức 6-6)



Hợp chất của công thức 6-5 (0,100 g, 0,396 mmol) được bào chế trong bước 2, methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,078 g, 0,396 mmol), triphosgen (0,059 g, 0,198 mmol) và DIPEA (0,415 ml, 2,378 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó được khuấy trong 10 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu

cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 4 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 6-6 (0,096 g, 55,4%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp 4-(diphenylamino)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperidin-1-cacboxamit (hợp chất 1221)

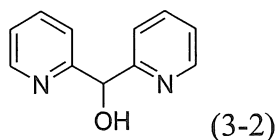


Hợp chất của công thức 6-6 (0,096 g, 0,219 mmol) được bào chế trong bước 3, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,268 ml, 4,388 mmol) và kali hydroxit (0,123 g, 2,194 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 ml) và metylen clorua (5 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1221 (0,076 g, 79,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (t, 4 H, $J = 7,8$ Hz), 6,97 (t, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 6,79 (d, 4 H, $J = 7,8$ Hz), 6,35 (t, 1 H, $J = 5,4$ Hz), 4,10 - 4,04 (m, 1 H), 3,97 (d, 2 H, $J = 13,1$ Hz), 2,90 (q, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 2,78 (t, 2 H, $J = 12,5$ Hz), 1,90 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 1,84 (d, 2 H, $J = 12,5$ Hz), 1,46 - 1,39 (m, 2 H), 1,31 - 1,27 (m, 2 H), 1,17 - 1,10 (m, 4 H), 1,08 - 1,01 (m, 2 H).

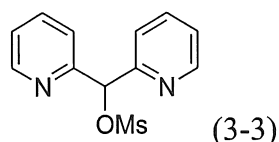
Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất 1222

Bước 1: Tổng hợp di(pyridin-2-yl)metanol (công thức 3-2)



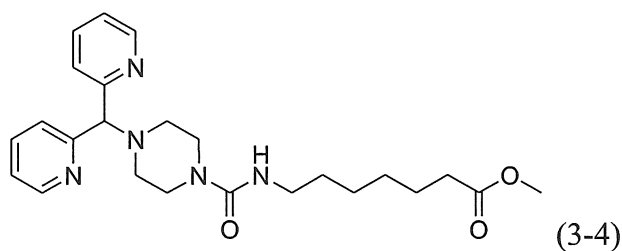
Di(pyridin-2-yl)metanon (2,000 g, 10,858 mmol) được hòa tan trong metanol (20 ml) ở 0°C, và NaBH₄ (0,452 g, 11,944 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó được khuấy trong 10 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 3-2 (2,000 g, 98,9%) thu được dưới dạng dầu màu đỏ và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Tổng hợp di(pyridin-2-yl)metylmetsunfonat (công thức 3-3)



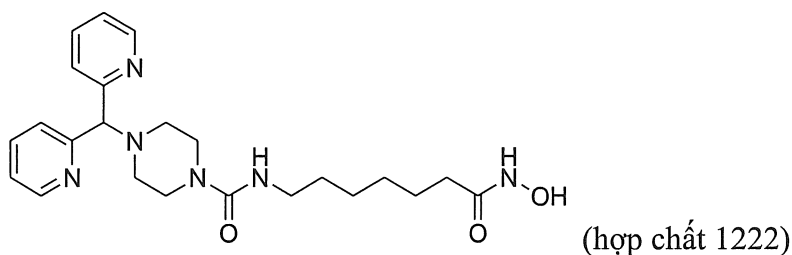
Hợp chất của công thức 3-2 (1,000 g, 5,370 mmol) được bảo chế trong bước 1, metansunfonyl clorua (0,623 ml, 8,055 mmol) và triethylamin (2,246 ml, 16,111 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 3-3 (0,670 g, 47,2%) dưới dạng chất rắn màu hồng.

Bước 3: Tổng hợp metyl 7-(4-(di(pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxamido)heptanoat (công thức 3-4)



Hợp chất của công thức 3-3 (0,258 g, 0,975 mmol) được bào chế trong bước 2, hợp chất của công thức 2-5 (0,200 g, 0,650 mmol) và kali cacbonat (0,449 g, 3,249 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 80°C trong 17 giờ rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10 %) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 3-4 (0,255 g, 89,3%) dưới dạng dầu màu cam.

Bước 4: Tổng hợp 4-(di(pyridin-2-yl)methyl)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperazin-1-carboxamit (hợp chất 1222)



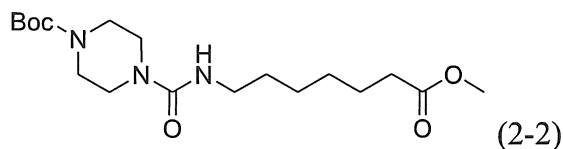
Hợp chất của công thức 3-4 (0,255 g, 0,580 mmol) được bào chế trong bước 3, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,710 ml, 11,603 mmol) và kali hydroxit (0,326 g, 5,801 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C_{18} ; dung dịch axit formic 1%/dung dịch axetonitrin = 70-5%) và được cô

đặc bằng cách cho đi qua lõi SPE, qua đó thu được hợp chất mong muốn 1222 (0,051 g, 20,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (dt, 2 H, $J = 4,8, 0,8$ Hz), 7,77 (td, 2 H, $J = 7,7, 1,7$ Hz), 7,62 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,25 - 7,22 (m, 2 H), 6,40 (t, 1 H, $J = 5,2$ Hz), 4,64 (s, 1 H), 3,28 - 3,27 (m, 4 H), 2,96 (q, 2 H, $J = 6,6$ Hz), 2,25 (t, 4 H, $J = 4,7$ Hz), 1,92 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 1,48 - 1,43 (m, 2 H), 1,35 - 1,33 (m, 2 H), 1,21 - 1,20 (m, 4 H).

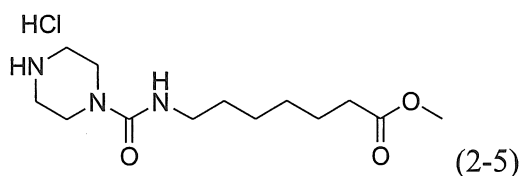
Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 1223

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((7-methoxy-7-oxoheptyl)carbamoyl)piperazin-1-carboxylat (công thức 2-2)



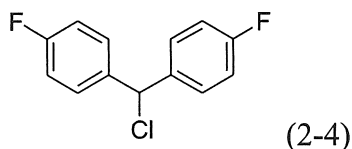
Triphosgen (4,780 g, 16,107 mmol) và diisopropylamin (16,879 ml, 96,644 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (100 ml) ở 0°C, và metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (6,304 g, 32,215 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ. Tert-butyl piperazin-1-carboxylat (6,000 g, 32,215 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó được khuấy trong 10 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 80 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-2 (3,430 g, 28,7%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp metyl 7-(piperazin-1-carboxamido)heptanoat hydroclorua (công thức 2-5)



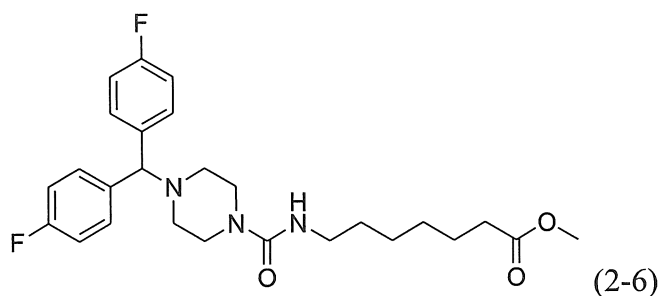
Hợp chất của công thức 2-2 (3,430 g, 9,233 mmol) được bào chế trong bước 1 được hòa tan trong metylen clorua (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 11,542 ml, 46,167 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và etyl axetat (50 ml) được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-5 (2,300 g, 80,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp 4,4'-(clometylen)bis(flórobenzen) (công thức 2-4)



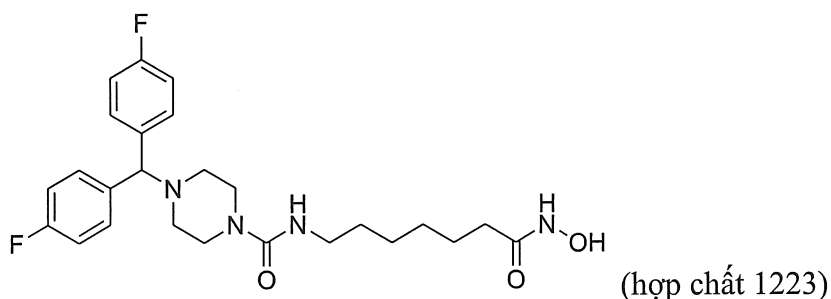
Bis(4-flórophenyl)metanol (5,000 g, 22,706 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (50 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, và thionyl clorua (1,812 ml, 24,976 mmol) được bổ sung vào. Tiếp đó, dung dịch được khuấy ở 40°C trong 2 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm là hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-4 (5,350 g, 98,7%) thu được dưới dạng dầu màu cam và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Tổng hợp metyl 7-(4-(bis(4-flórophenyl)metyl)piperazin-1-cacboxamido)heptanoat (công thức 2-6)



Hợp chất của công thức 2-4 (0,233 g, 0,975 mmol) được bảo chế trong bước 3, methyl 7-(piperazin-1-carboxamido)heptanoat hydroclorua (0,200 g, 0,650 mmol) và kali cacbonat (0,449 g, 3,249 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 80°C trong 17 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-6 (0,101 g, 32,8%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 5: Tổng hợp 4-(bis(4-fluorophenyl)metyl)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperazin-1-carboxamit (hợp chất 1223)



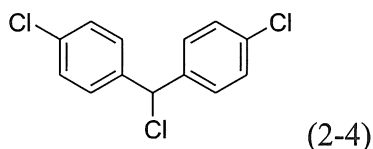
Hợp chất của công thức 2-6 (0,101 g, 0,213 mmol) được bảo chế trong bước 4, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,261 ml, 4,266 mmol) và kali hydroxit (0,120 g, 2,133 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp

suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C₁₈; dung dịch axit formic 1%/axetonitrin = 70-5%) và được cô đặc bằng cách cho đi qua lõi SPE để thu được hợp chất mong muốn 1223(0,002 g, 2,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,48 - 7,44 (m, 4 H), 7,04 (t, 4 H, J = 8,8 Hz), 6,44 (t, 1 H, J = 5,3 Hz), 4,31 (s, 1 H), 3,39 (t, 4 H, J = 5,0 Hz), 3,16 - 3,12 (m, 2 H), 2,36 (t, 4 H, J = 5,0 Hz), 2,09 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,64 - 1,61 (m, 2 H), 1,51 - 1,48 (m, 2 H), 1,35 - 1,33 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 475,3 (M^+ + H).

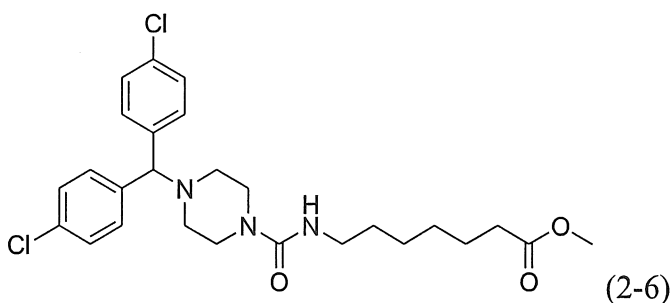
Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất 1224

Bước 1: Tổng hợp 4,4'-(clometylen)bis(clobenzen) (công thức 2-4)



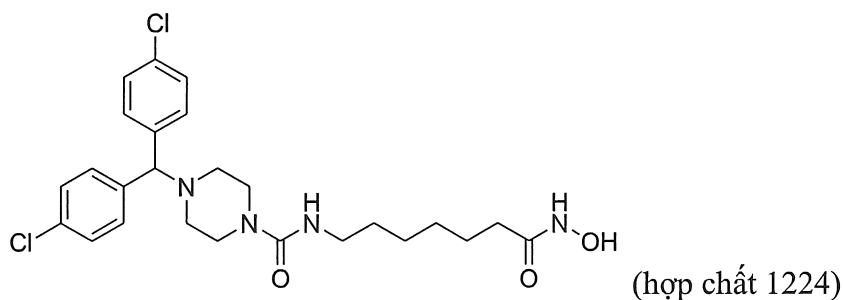
Bis(4-clophenyl)metanol (10,000 g, 39,507 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (100 ml) ở 0°C, và thionyl clorua (3,153 ml, 43,458 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-4 (10,700 g, 99,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Tổng hợp metyl 7-(4-(bis(4-clophenyl)metyl)piperazin-1-cacboxamido)heptanoat (công thức 2-6)



Hợp chất của công thức 2-4 (0,265 g, 0,975 mmol) được bảo chế trong bước 1, hợp chất của công thức 2-5 (0,200 g, 0,650 mmol) và kali cacbonat (0,449 g, 3,249 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 80°C trong 17 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và nước được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-6 (0,271 g, 82,4%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp 4-(bis(4-clophenyl)metyl)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperazin-1-cacboxamit (hợp chất 1224)



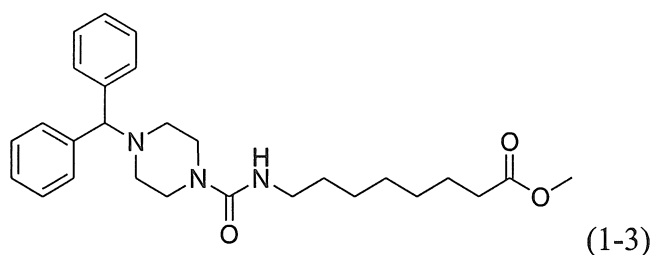
Hợp chất của công thức 2-6 (0,271 g, 0,535 mmol) được bảo chế trong bước 2, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,655 ml, 10,702 mmol) và kali hydroxit (0,300 g, 5,351 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (Waters, C_{18} ; dung dịch axit formic 1%/axetonitrin = 70-5%) và được cô đặc bằng cách cho đi qua lõi SPE để thu được hợp chất mong muốn 1224 (0,035 g, 12,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (brs, 1 H), 8,69 (brs, 1 H), 7,43 (d, 4 H, $J = 8,6$ Hz), 7,37 (d, 4 H, $J = 8,4$ Hz), 6,41 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 4,40 (s, 1 H),

3,28 - 3,27 (m, 4 H), 2,96 (q, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 2,22 - 2,21 (m, 4 H), 1,92 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 1,48 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 - 1,35 (m, 2 H), 1,24 - 1,21 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 507,4 ($M^+ + H$).

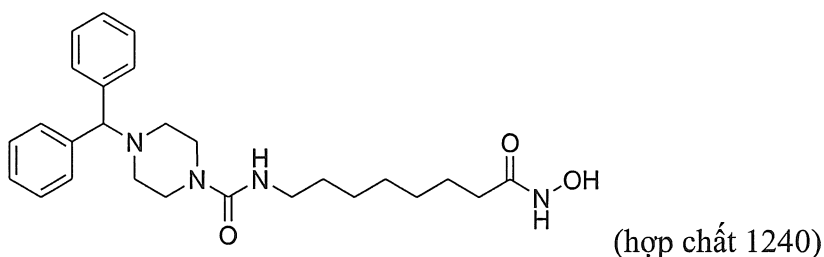
Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất 1240

Bước 1: Tổng hợp metyl 8-(4-benzhydrylpiperazin-1-cacboxyamido)octanoat (công thức 1-3)



Triphosgen (0,118 g, 0,396 mmol) và diisopropylamin (0,830 ml, 4,755 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở 0°C, và metyl 8-aminooctanoat hydroclorua (0,166 g, 0,793 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy trong 1 giờ. Nguyên liệu khởi đầu (0,200 g, 0,793 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 4 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 1-3 (0,158 g, 44,1%) chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp 4-benzhydryl-N-(8-(hydroxyamino)-8-oxoetyl)piperazin-1-cacboxamit (hợp chất 1240)

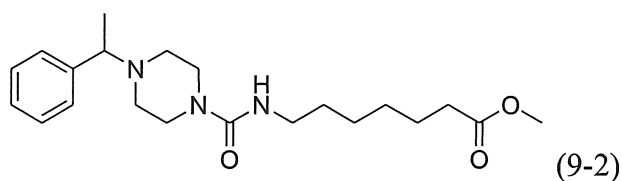


Hợp chất của công thức 1-3 (0,158 g, 0,350 mmol) được bào chế trong bước 1, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,428 ml, 6,997 mmol) và kali hydroxit (0,196 g, 3,499 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 ml) được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1240 (0,074 g, 46,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (brs, 2 H), 7,43 (d, 4 H, $J = 7,5$ Hz), 7,30 (t, 4 H, $J = 7,6$ Hz), 7,19 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 6,42 (t, 1 H, $J = 5,2$ Hz), 4,29 (s, 1 H), 3,28 - 3,27 (m, 4 H), 2,97 (q, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 2,23 - 2,22 (m, 4 H), 1,90 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 - 1,34 (m, 2 H), 1,22 (brs, 4 H); MS (ESI) m/z 453,6 ($M^+ + H$).

Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất 1241

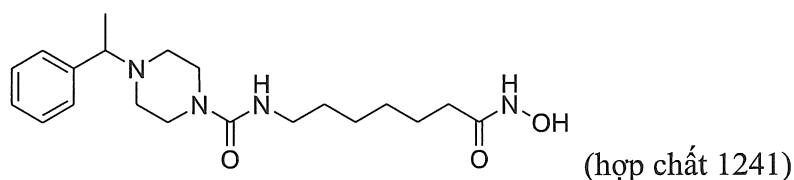
Bước 1: Tổng hợp metyl 7-(4-(1-phenyletyl)piperazin-1-cacboxamido)heptanoat (công thức 9-2)



Hợp chất của công thức 2-5 (0,150 g, 0,553 mmol) và axetophenon (0,100 g, 0,829 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Tiếp đó, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,234 g, 1,106 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻ để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và

được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 9-2 (0,038 g, 18,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-4-(1-phenyletyl)piperazin-1-carboxamid (hợp chất 1241)

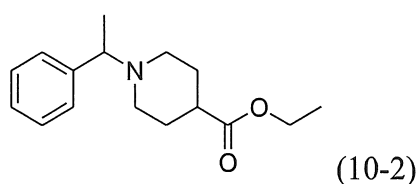


Hợp chất của công thức 9-2 (0,038 g, 0,101 mmol) được bảo chế trong bước 1, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,124 ml, 2,024 mmol) và kali hydroxit (0,057 g, 1,012 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dể để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn 1241 (0,013 g, 34,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu cam nhạt mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,32 - 7,30 (m, 4 H), 7,26 - 7,23 (m, 1 H), 3,71 - 3,34 (m, 5 H), 3,11 (t, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 2,50 - 2,45 (m, 2 H), 2,37 - 2,32 (m, 2 H), 2,05 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 1,61 - 1,56 (m, 2 H), 1,49 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 (d, 3 H, $J = 7,6$ Hz), 1,33 - 1,29 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 477,2 ($M^+ + H$).

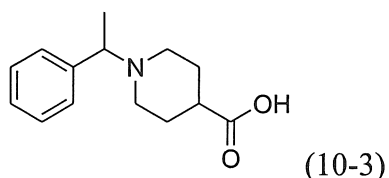
Ví dụ 15: Tổng hợp hợp chất 1243

Bước 1: Tổng hợp ethyl 1-(1-phenyletyl)piperidin-4-carboxylat (công thức 10-2)



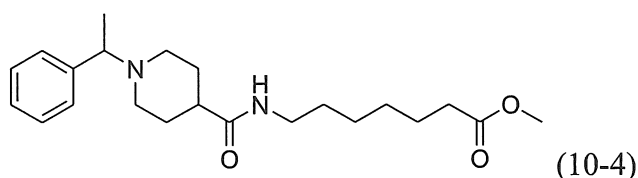
Axetophenon (1,050 g, 8,739 mmol) và ethyl piperidin-4-carboxylat (1,751 ml, 11,361 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoxyborohydrua (STAB) (2,408 g, 11,361 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; ethyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 10-2 (0,700 g, 30,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp 1-(1-phenylethyl)piperidin-4-carboxylic acid (công thức 10-3)



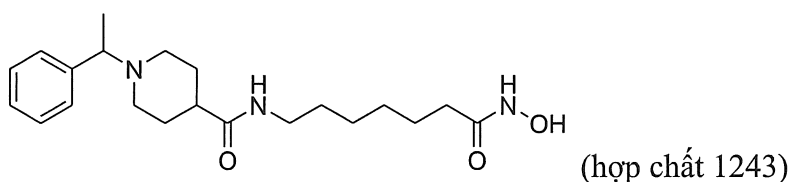
Hợp chất của công thức 10-2 (0,700 g, 2,678 mmol) được bào chế trong bước 1 và LiOH (0,096 g, 4,017 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml)/nước (1 ml) ở 40°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng. Tiếp đó, 1 M HCl được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, sau đó được khuấy trong 10 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm (0,500 g, 69,2 %, bột rắn màu trắng) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3 : Tổng hợp methyl 7-(1-(1-phenylethyl)piperidin-4-carboxamido)heptanoat (công thức 10-4)



Hợp chất của công thức 10-3 (0,300 g, 1,286 mmol) được bào chế trong bước 2, methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,503 g, 2,572 mmol), EDC (0,493 g, 2,572 mmol), HOBt (0,347 g, 2,572 mmol) và diisopropylamin (1,123 ml, 6,429 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml)/N,N-dimetylformamit (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 10-4 (0,122 g, 25,3%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 4: Tổng hợp N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-1-(1-phenylethyl)piperidin-4-cacboxamit (hợp chất 1243)

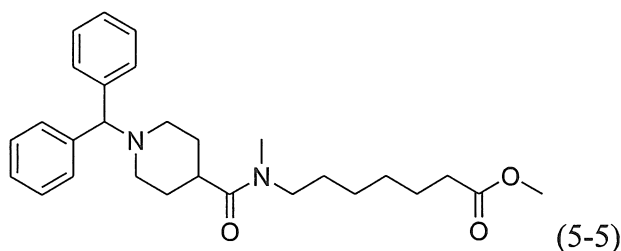


Hợp chất của công thức 10-4 (0,122 g, 0,326 mmol) được bào chế trong bước 3, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,398 ml, 6,515 mmol) và kali hydroxit (0,183 g, 3,257 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn 1243 (0,074 g, 60,5%) thu được dưới dạng chất rắn màu cam mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,19 (brs, 1 H), 8,71 (brs, 1 H), 7,64 (t, 1 H, $J = 5,6$ Hz), 7,32 - 7,27 (m, 4 H), 7,23 - 7,20 (m, 1 H), 3,40 - 3,37 (m, 1 H), 3,00 - 2,95 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 376,3 ($M^+ + H$).

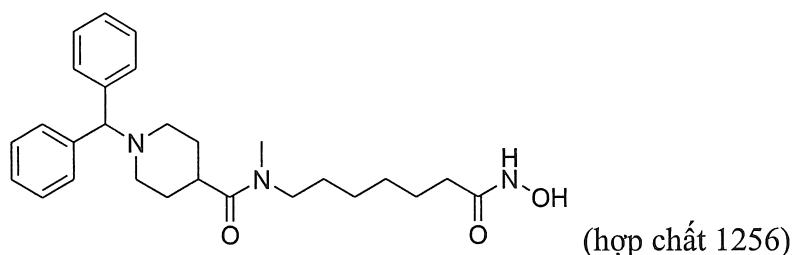
Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 1256

Bước 1: Tổng hợp methyl 7-(1-benzhydryl-N-methylpiperidin-4-cacboxamido)heptanoat (công thức 5-5)



Methyl 7-(1-benzhydrylpiperidin-4-cacboxamido)heptanoat (0,200 g, 0,458 mmol) và natri hydrua (60,00%, 0,092 g, 2,290 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Tiếp đó, iodometan (0,143 ml, 2,290 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy, sau đó hỗn hợp tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 4 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 5-5 (0,089 g, 43,1 %) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp 1-benzhydryl-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-N-methylpiperidin-4-cacboxamit (hợp chất 1256)

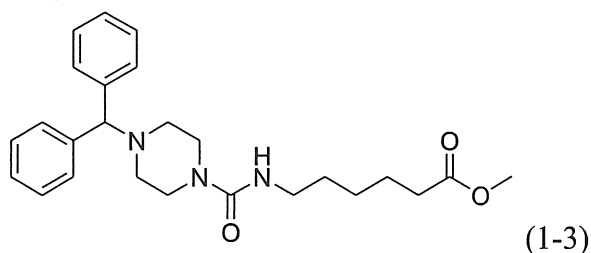


Hợp chất của công thức 5-5 (0,089 g, 0,198 mmol) được bảo chế trong bước 1, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,242 ml, 3,950 mmol) và kali hydroxit (0,111 g, 1,975 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn 1256 (0,089 g, 99,8 %) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (brs, 2 H), 7,40 (d, 4 H, $J = 7,2$ Hz), 7,29 (t, 4 H, $J = 7,6$ Hz), 7,18 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 4,30 (s, 1 H), 3,23 (q, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 2,94 (s, 2 H), 2,81 (d, 2 H, $J = 11,4$ Hz), 2,76 (s, 1 H), 1,91 - 1,83 (m, 4 H), 1,69 - 1,53 (m, 4 H), 1,46 - 1,37 (m, 4 H), 1,24 - 1,19 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 452,6 ($M^+ + H$).

Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất 1257

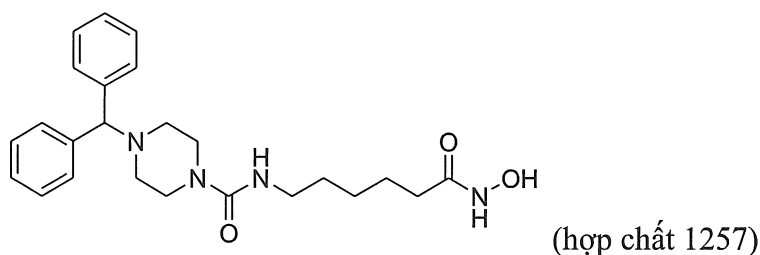
Bước 1: Tổng hợp metyl 6-(4-benzhydrylpiperazin-1-carboxamido)hexanoat (công thức 1-3)



Triphosgen (0,294 g, 0,991 mmol) và diisopropylamin (2,076 ml, 11,888 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở 0°C, và metyl 6-aminohexanoat hydroclorua (0,360 g, 1,981 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ, 1-Benzhydrylpiperazin (0,500 g, 1,981 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ

cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 1-3 (0,320 g, 38,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp 4-benzhydryl-N-(6-(hydroxyamino)-6-oxohexyl)piperazin-1-carboxamit (hợp chất 1257)

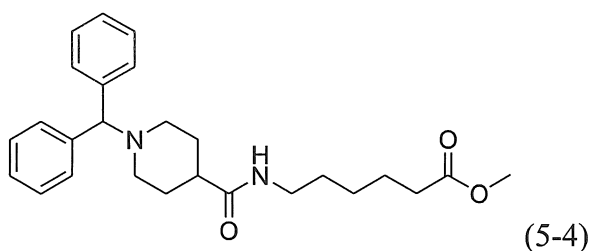


Hợp chất của công thức 1-3 (0,200 g, 0,472 mmol) được bào chế trong bước 1, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,578 ml, 9,444 mmol) và kali hydroxit (0,265 g, 4,722 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn 1257 (0,049 g, 24,4%) thu được chất rắn màu vàng nhạt mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 (d, 4 H, $J = 7,2$ Hz), 7,30 (t, 4 H, $J = 7,6$ Hz), 7,19 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 6,42 (t, 1 H, $J = 5,4$ Hz), 4,29 (s, 1 H), 3,27 (t, 4 H, $J = 4,5$ Hz), 2,96 (q, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 2,23 (t, 4 H, $J = 4,6$ Hz), 1,90 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,38 - 1,34 (m, 2 H), 1,20 - 1,16 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 425,5 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

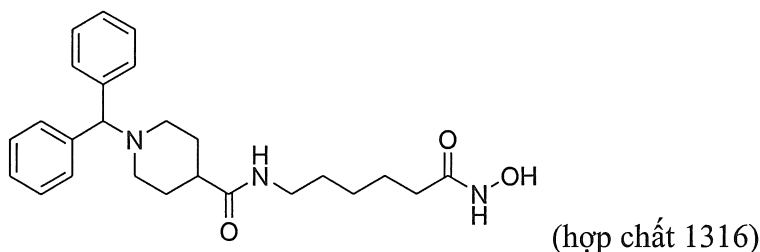
Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất 1316

Bước 1 : Tổng hợp metyl 6-(1-benzhydrylpiperidin-4-carboxamido)hexanoat (công thức 5-4)



Hợp chất của công thức 5-3 (0,300 g, 1,016 mmol), methyl 6-aminohexanoat hydroclorua (0,369 g, 2,031 mmol), EDC (0,389 g, 2,031 mmol), HOBt (0,274 g, 2,031 mmol) và diisopropylamin (0,887 ml, 5,078 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml)/N,N-dimetylformamit (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 5-4 (0,161 g, 37,5%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp 1-benzhydryl-N-(6-(hydroxyamino)-6-oxohexyl)piperidin-4-cacboxamit (hợp chất 1316)



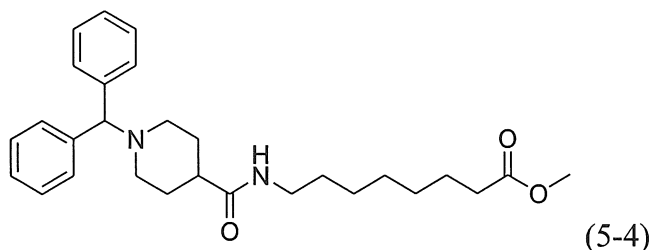
Hợp chất của công thức 5-4 (0,161 g, 0,381 mmol) được bào chế trong bước 1, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,466 ml, 7,620 mmol) và kali hydroxit (0,214 g, 3,810 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie

sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Hợp chất mong muốn 1316 (0,056 g, 34,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (brs, 1 H), 8,66 (brs, 1 H), 7,70 (t, 1 H, $J = 5,6$ Hz), 7,41 (d, 4 H, $J = 7,4$ Hz), 7,17 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 4,26 (s, 2 H), 2,99 - 2,28 (m, 2 H), 2,80 (d, 2 H, $J = 11,5$ Hz), 2,09 - 2,02 (m, 1 H), 1,91 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 1,80 - 1,75 (m, 2 H), 1,68 - 1,59 (m, 4 H).

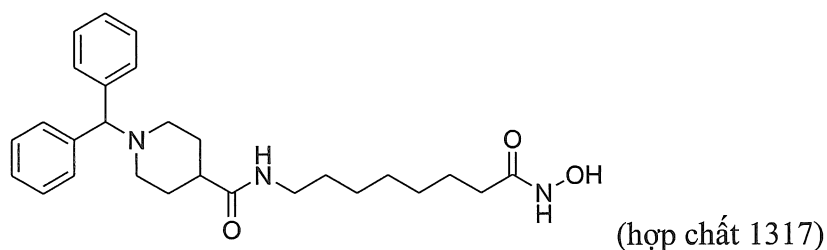
Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất 1317

Bước 1: Tổng hợp metyl 8-(1-benzhydrylpiperidin-4-carboxamido)octanoat (công thức 5-4)



Hợp chất của công thức 5-3 (0,300 g, 1,016 mmol), metyl 8-aminooctanoat hydroclorua (0,426 g, 2,031 mmol), EDC (0,389 g, 2,031 mmol), HOBt (0,274 g, 2,031 mmol) và diisopropylamin (0,887 ml, 5,078 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml)/N,N-dimetylformamit (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch natri bicarbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-30%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 5-4 (0,220 g, 49,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp 1-benzhydryl-N-(8-(hydroxyamino)-8-oxoetyl)piperidin-4-carboxamit (hợp chất 1317)

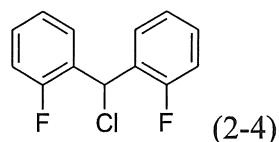


Hợp chất của công thức 5-4 (0,220 g, 0,488 mmol) được bảo chế trong bước 1, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,597 ml, 9,764 mmol) và kali hydroxit (0,274 g, 4,882 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 ml) được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1317 (0,189 g, 85,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (brs, 2 H), 7,73 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 7,41 (d, 4 H, $J = 8,0$ Hz), 7,28 (t, 4 H, $J = 7,5$ Hz), 7,17 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 4,26 (s, 1 H), 2,99 (q, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 2,80 (d, 2 H, $J = 11,1$ Hz), 2,10 - 2,04 (m, 1 H), 1,87 (t, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 1,78 (t, 2 H, $J = 10,0$ Hz), 1,67 - 1,56 (m, 4 H), 1,46 - 1,42 (m, 2 H), 1,36 - 1,33 (m, 2 H), 1,21 (brs, 6 H).

Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất 1647

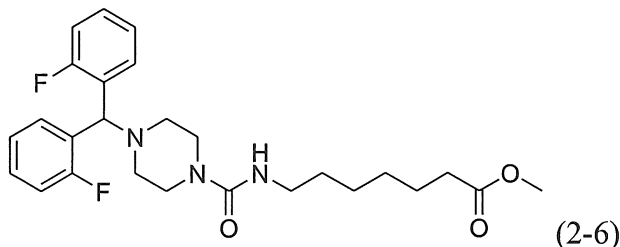
Bước 1: Tổng hợp 2,2'-(clometylen)bis(flórobenzen) (công thức 2-4)



Bis(2-flórophényl)metanol (0,500 g, 2,270 mmol) và trietylamin (0,348 ml, 2,498 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và metansunfonyl clorua (0,193 ml, 2,498 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất

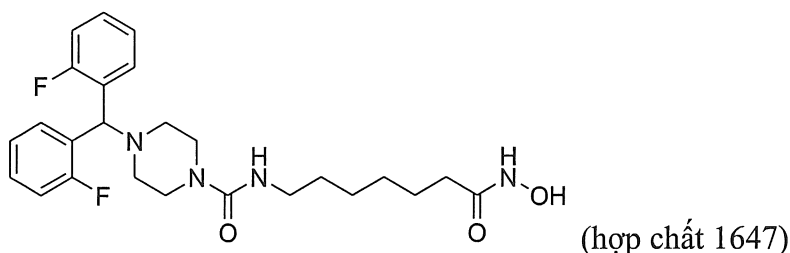
thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-4 (0,290 g, 53,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp metyl 7-(4-(bis(2-florophenyl)metyl)piperazin-1-cacboxamido)heptanoat (công thức 2-6)



Hợp chất của công thức 2-4 (0,448 g, 1,877 mmol) được bào chế trong bước 1, metyl 7-(piperazin-1-yl)heptanoat hydroclorua (0,746 g, 2,816 mmol) và kali cacbonat (1,297 g, 9,386 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (8 ml) ở 80°C , và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-6 (0,170 g, 19,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 3: Tổng hợp 4-(bis(2-florophenyl)metyl)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperazin-1-cacboxamit (hợp chất 1647)

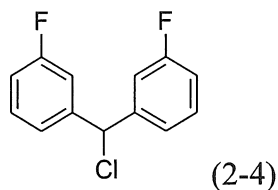


Hợp chất của công thức 2-6 (0,200 g, 0,422 mmol) được bảo chế trong bước 2 và hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,258 ml, 4,223 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và metanol (10 ml) và dung dịch natri bicarbonat bão hòa (90 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1647 (0,200 g, 99,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 - 7,26 (m, 2 H), 7,23 - 7,19 (m, 2 H), 7,16 - 7,11 (m, 2 H), 6,42 (t, 1 H, $J = 5,5$ Hz), 4,96 (s, 1 H), 3,29 - 3,28 (m, 4 H), 2,99 - 2,94 (m, 2 H), 2,28 - 2,26 (m, 4 H), 1,93 - 1,89 (m, 2 H), 1,47 - 1,43 (m, 2 H), 1,37 - 1,33 (m, 2 H), 1,19 - 1,20 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 475,4 ($M^+ + H$).

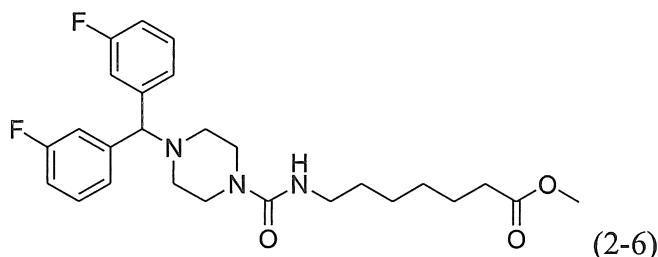
Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 1648

Bước 1: Tổng hợp 3,3'-(clometylen)bis(flórobenzen) (công thức 2-4)



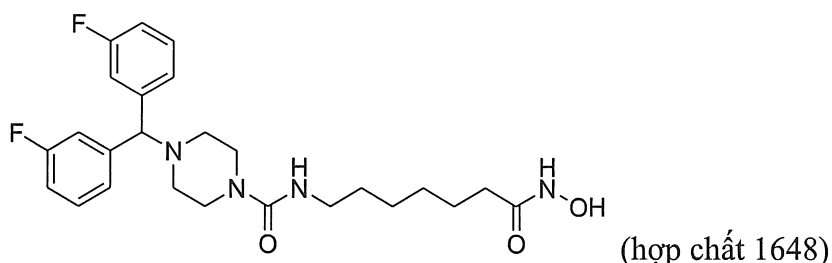
Bis(3-flórophényl)metanol (1,000 g, 4,541 mmol) và trietylamin (0,696 ml, 4,995 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và metansunfonyl clorua (0,387 ml, 4,995 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-4 (0,670 g, 61,8%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp 7-(4-(bis(3-fluorophenyl)metyl)piperazin-1-cacboxamido)heptanoat (công thức 2-6)



Hợp chất của công thức 2-4 (0,670 g, 2,807 mmol) được bào chế trong bước 1, metyl 7-(piperazin-1-yl)heptanoat hydroclorua (1,115 g, 4,211 mmol) và kali cacbonat (1,940 g, 14,037 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 24 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 2-6 (0,294 g, 22,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp 4-(bis(3-fluorophenyl)metyl)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperazin-1-cacboxamit (hợp chất 1648)



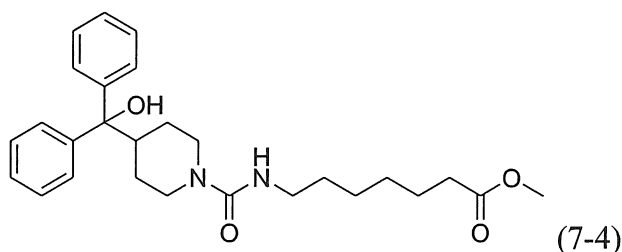
Hợp chất của công thức 2-6 (0,100 g, 0,211 mmol) được bào chế trong bước 2 và hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,129 ml, 2,112 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và metanol (10

ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (90 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1648 (0,097 g, 97,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 7,38 - 7,33 (m, 2 H), 7,28 - 7,25 (m, 4 H), 7,06 - 7,01 (m, 2 H), 6,40 (t, 1 H, $J = 5,5$ Hz), 4,41 (s, 1 H), 3,29 - 3,27 (m, 4 H), 2,99 - 2,94 (m, 2 H), 2,24 - 2,22 (m, 4 H), 1,93 - 1,90 (m, 2 H), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 - 1,33 (m, 2 H), 1,21 - 1,20 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 475,4 ($M^+ + H$).

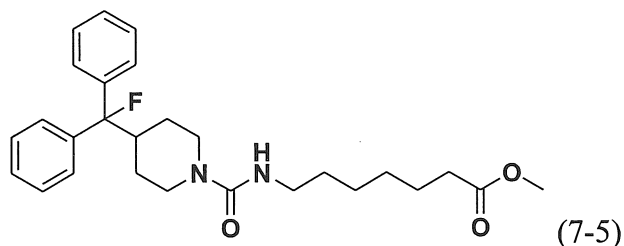
Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất 1649

Bước 1: Tổng hợp methyl 7-(4-(hydroxydiphenylmetyl)piperidin-1-carboxamido)heptanoat (công thức 7-4)



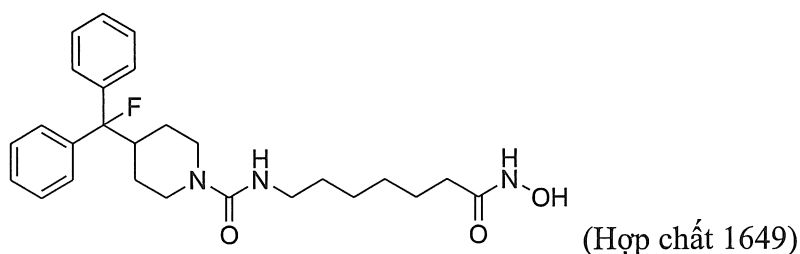
Methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,366 g, 1,870 mmol) và triphosgen (0,277 g, 0,935 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở 0°C, và N,N-diisopropyletylamin (0,977 ml, 5,610 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy trong 1 giờ. Diphenyl(piperidin-4-yl)metanol (0,500 g, 1,870 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Dịch chiết được lọc qua màng lọc dẻo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 7-4 (0,609 g, 71,9%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp methyl 7-(4-(florodiphenylmetyl)piperidin-1-cacboxamido)heptanoat (công thức 7-5)



Hợp chất của công thức 7-4 (0,300 g, 0,663 mmol) được bảo chế trong bước 1 được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở 0°C, và diethylaminosunfua triflorua (DAST, 0,114 ml, 0,862 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua, Dịch chiết được lọc qua màng lọc dèo để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp, Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 7-5 (0,143 g, 47,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp 4-(florodiphenylmetyl)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperidin-1-cacboxamit (hợp chất 1649)



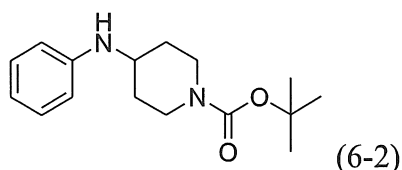
Hợp chất của công thức 7-5 (0,140 g, 0,308 mmol) được bảo chế trong bước 2 và hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,188 ml, 3,080 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và metanol (10 ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (90 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được sấy

khô để thu được hợp chất mong muốn 1649 (0,122 g, 87,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 - 7,47 (m, 4 H), 7,37 - 7,33 (m, 4 H), 7,26 - 7,22 (m, 2 H), 6,36 (t, 1 H, $J = 5,5$ Hz), 3,95 - 3,92 (m, 2 H), 2,98 - 2,79 (m, 3 H), 2,65 - 2,59 (m, 2 H), 1,93 - 1,89 (m, 2 H), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,36 - 1,33 (m, 2 H), 1,29 - 1,20 (m, 8 H); MS (ESI) m/z 456,6 ($M^+ + H$).

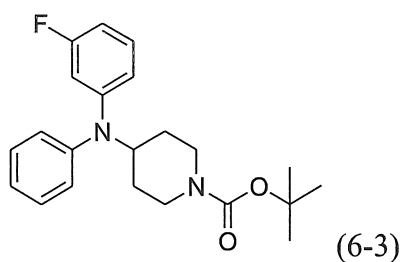
Ví dụ 23: Tổng hợp hợp chất 1719

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(phenylamino)piperidin-1-cacboxylat (công thức 6-2)



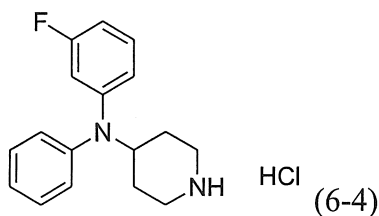
Tert-butyl 4-oxopiperidin-1-cacboxylat (5,000 g, 25,094 mmol), anilin (2,749 ml, 30,113 mmol) và axit axetic (2,155 ml, 37,641 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và natri triaxetoxymorhydrua (5,850 g, 27,604 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Etyl axetat (100 ml) được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 6-2 (4,640 g, 66,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((3-florophenyl)(phenyl)amino)piperidin-1-cacboxylat (công thức 6-3)



Hợp chất của công thức 6-2 (0,500 g, 1,809 mmol) được bảo chế trong bước 1, 1-floro-3-iodobenzen (0,422 g, 1,900 mmol), paladi axetat (II, 0,016 g, 0,072 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0,051 g, 0,081 mmol) và kali tert-butoxit (0,254 g, 2,261 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 110°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và dung dịch natri clorua bão hòa được thêm vào dịch lọc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 6-3 (0,292 g, 43,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

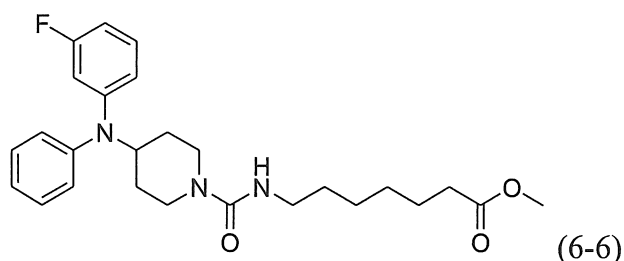
Bước 3: Tổng hợp N-(3-florophenyl)-N-phenylpiperidin-4-amin hydroclorua (công thức 6-4)



Hợp chất của công thức 6-3 (0,285 g, 0,769 mmol) được bảo chế trong bước 2 được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở cùng nhiệt độ, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 0,962 ml, 3,846 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc

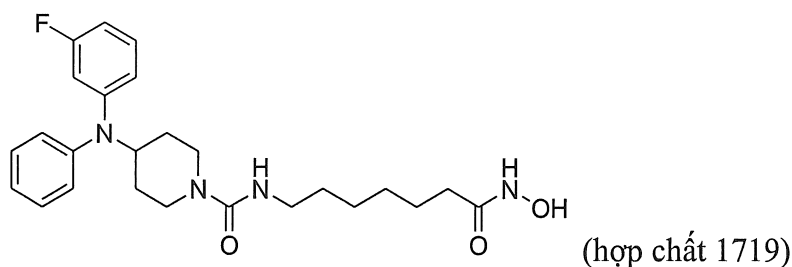
dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm (0,212 g, 89,8%, chất rắn màu vàng) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Tổng hợp metyl 7-((3-florophenyl)(phenyl)amino)piperidin-1-cacboxamido)heptanoat (công thức 6-6)



Metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,135 g, 0,691 mmol) và triphosgen (0,103 g, 0,345 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở 0°C, và N,N-diisopropyletylamin (0,361 ml, 2,073 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ. Hợp chất của công thức 6-4 (0,212 g, 0,691 mmol) được bảo chế trong bước 3 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 6-6 (0,219 g, 69,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5: Tổng hợp 4-((3-florophenyl)(phenyl)amino)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperidin-1-cacboxamit (hợp chất 1719)

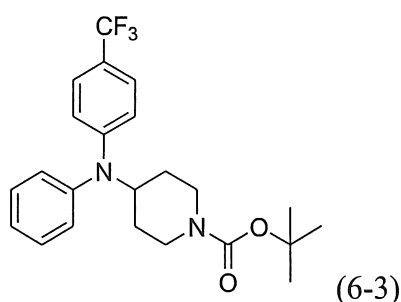


Hợp chất của công thức 6-6 (0,219 g, 0,481 mmol) được bảo chế trong bước 4, hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,294 ml, 4,807 mmol) và kali hydroxit (0,270 g, 4,807 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và metanol (1 ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1719 (0,196 g, 89,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44 - 7,42 (m, 2 H), 7,32 - 7,28 (m, 1 H), 7,16 - 7,10 (m, 1 H), 7,05 - 7,03 (m, 2 H), 6,51 - 6,46 (m, 1 H), 6,37 - 6,32 (m, 3 H), 4,10 - 4,08 (m, 1 H), 3,97 - 3,94 (m, 2 H), 2,92 - 2,87 (m, 2 H), 2,83 - 2,77 (m, 2 H), 1,92 - 1,88 (m, 2 H), 1,85 - 1,52 (m, 2 H), 1,45 - 1,41 (m, 2 H), 1,30 - 1,27 (m, 2 H), 1,16 - 1,08 (m, 4 H), 1,06 - 1,00 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 457,5 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ví dụ 24: Tổng hợp hợp chất 1726

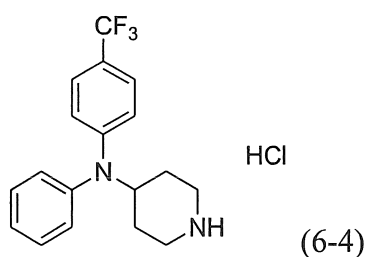
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(phenyl(4-(triflorometyl)phenyl)amino)piperidin-1-carboxylat (công thức 6-3)



Tert-butyl 4-(phenylamino)piperidin-1-carboxylat (1,000 g, 3,618 mmol), 1-iodo-4-(triflorometyl)benzen (1,033 g, 3,799 mmol), paladi axetat (II, 0,032 g, 0,145 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0,101 g, 0,163 mmol) và kali tert-butoxit (0,507 g, 4,523 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 110°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và nước được thêm vào dịch lọc, sau đó sản phẩm phản ứng được

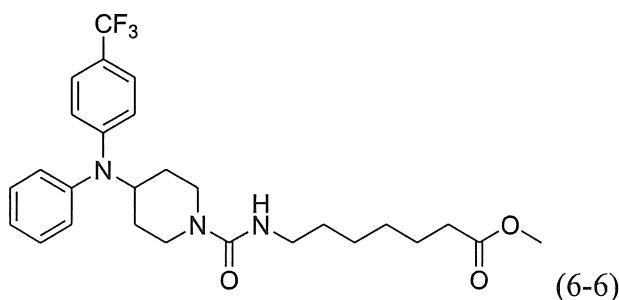
chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 6-3 (0,040 g, 2,9%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp N-phenyl-N-(4-(triflorometyl)phenyl)piperidin-4-amin hydroclorua (công thức 6-4)



Hợp chất của công thức 6-3 (0,890 g, 2,494 mmol) được bào chế trong bước 1 được hòa tan trong metylen clorua (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 3,118 ml, 12,471 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm (0,890 g, 100,0%, chất rắn màu vàng) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

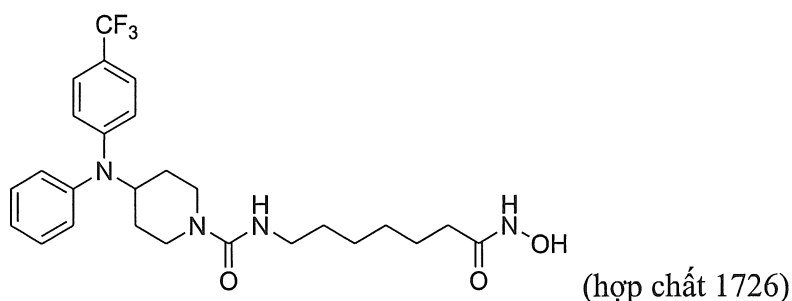
Bước 3: Tổng hợp metyl 7-(4-(phenyl(4-(triflorometyl)phenyl)amino)piperidin-1-cacboxamido)heptanoat (công thức 6-6)



Metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,219 g, 1,121 mmol) và triphosgen (0,166 g, 0,561 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở 0°C, và N,N-diisopropyletylamin (0,586 ml, 3,363 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được

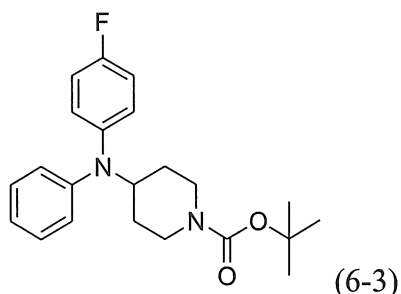
khuấy ở cùng nhiệt độ. Hợp chất của công thức 6-4 (0,400 g, 1,121 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 6-6 (0,277 g, 48,9%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-4-(phenyl(4-(triflorometyl)phenyl)amino)piperidin-1-carboxamit (hợp chất 1726)

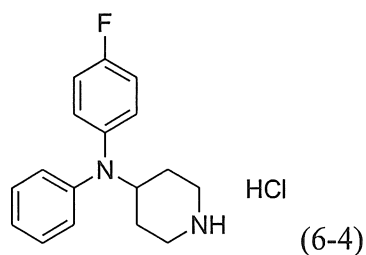


Hợp chất của công thức 6-6 (0,170 g, 0,336 mmol) được bào chế trong bước 3 và hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,205 ml, 3,356 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,188 g, 3,356 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1726 (0,139 g, 81,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,33 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,21 - 7,16 (m, 4 H), 6,97 - 6,93 (m, 2 H), 6,84 - 6,80 (m, 1 H), 6,67 - 6,65 (m, 2 H), 6,36 - 6,34 (m, 1 H), 4,07 - 4,02 (m, 1 H), 3,98 - 3,95 (m, 2 H), 2,93 - 2,88 (m, 2 H), 2,81 - 2,75 (m, 2 H), 1,93 - 1,89 (m, 2 H), 1,85 - 1,82 (m, 2 H), 1,45 - 1,43 (m, 2 H), 1,31 - 1,27 (m, 2 H), 1,18 - 1,15 (m, 4 H), 1,05 - 1,01 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 457,5 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

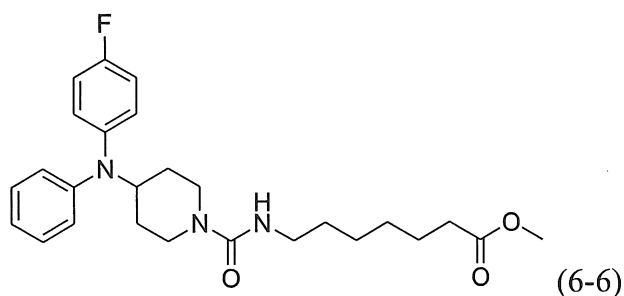
Ví dụ 25: Tổng hợp hợp chất 1734Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-florophenyl)(phenyl)amino)piperidin-1-cacboxylat (công thức 6-3)

Tert-butyl 4-(phenylamino)piperidin-1-cacboxylat (0,820 g, 2,967 mmol), 1-floro-4-iodobenzen (0,358 ml, 3,115 mmol), paladi axetat (II, 0,027 g, 0,119 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthayl (0,083 g, 0,134 mmol) và kali tert-butoxit (0,416 g, 3,709 mmol) được hòa tan trong toluen (5 ml) ở 110°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xê-lit để loại bỏ chất rắn, và nước được thêm vào dịch lọc, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp, Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 6-3 (0,352 g, 32,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.

Bước 2: Tổng hợp N-(4-florophenyl)-N-phenylpiperidin-4-amin hydroclorua (công thức 6-4)

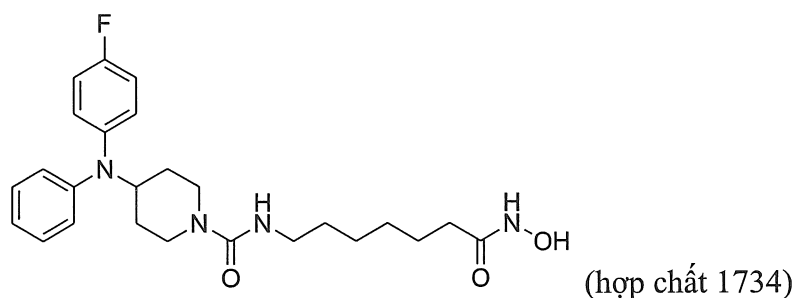
Hợp chất của công thức 6-3 (0,340 g, 0,918 mmol) được bảo chế trong bước 1 và axit clohydric (dung dịch 4,00 M, 1,147 ml, 4,589 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm (0,281 g, 99,8 %, chất rắn màu vàng) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Tổng hợp methyl 7-(4-((4-fluorophenyl)(phenyl)amino)piperidin-1-carboxamido)heptanoat (công thức 6-6)



Methyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,179 g, 0,913 mmol) và triphosgen (0,135 g, 0,456 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở 0°C, và N,N-diisopropyletylamin (0,477 ml, 2,738 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ. Hợp chất của công thức 6-4 (0,280 g, 0,913 mmol) được bảo chế trong bước 2 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 6-6 (0,185 g, 44,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp 4-((4-fluorophenyl)(phenyl)amino)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)piperidin-1-carboxamid (hợp chất 1734)

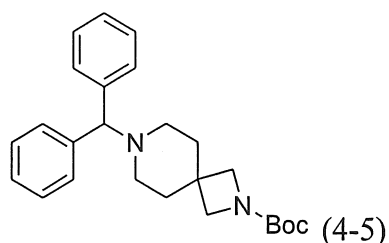


Hợp chất của công thức 6-6 (0,260 g, 0,569 mmol) được bào chế trong bước 3 và hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,348 ml, 5,695 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1734 (0,185 g, 71,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,21 - 7,16 (m, 4 H), 6,97 - 6,93 (m, 2 H), 6,84 - 6,80 (m, 1 H), 6,67 - 6,65 (m, 2 H), 6,36 - 6,34 (m, 1 H), 4,07 - 4,02 (m, 1 H), 3,98 - 3,95 (m, 2 H), 2,93 - 2,88 (m, 2 H), 2,81 - 2,75 (m, 2 H), 1,93 - 1,89 (m, 2 H), 1,85 - 1,82 (m, 2 H), 1,45 - 1,43 (m, 2 H), 1,31 - 1,27 (m, 2 H), 1,18 - 1,15 (m, 4 H), 1,05 - 1,01 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 457,5 ($M^+ + H$).

Ví dụ 26: Tổng hợp hợp chất 1763

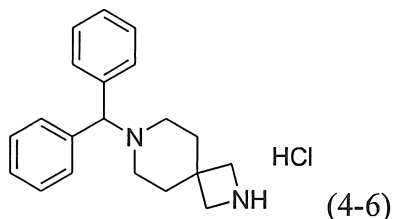
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 7-benzhydryl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat (công thức 4-5)



(Clometylen)dibenzen (0,439 ml, 2,467 mmol), tert-butyl 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat (0,614 g, 2,714 mmol) và kali cacbonat (1,705 g, 12,335 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) ở 80°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ, rồi sau đó được làm mát về nhiệt độ

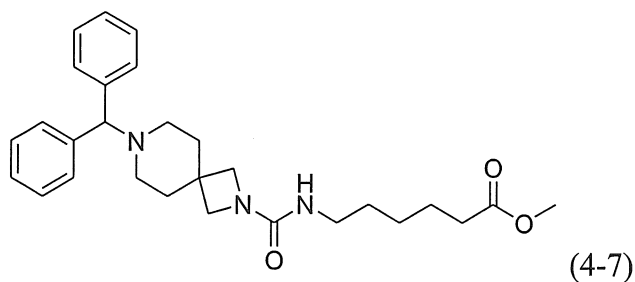
phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Tiếp đó, etyl axetat (100 ml) được thêm vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-5 (0,411 g, 42,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 7-benzhydryl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan hydroclorua (công thức 4-6)



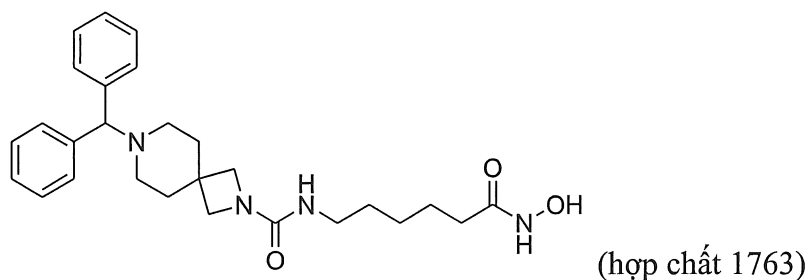
Hợp chất của công thức 4-5 (0,411 g, 1,047 mmol) được bào chế trong bước 1 được hòa tan trong metylen clorua (8 ml) ở nhiệt độ phòng, và axit clohydric (dung dịch 4,00 M trong dioxan, 1,309 ml, 5,235 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và sản phẩm (0,344 g, 99,9%, chất rắn màu trắng) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Tổng hợp metyl 6-(7-benzhydryl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamido)hexanoat (công thức 4-7)



Metyl 6-aminohexanoat hydroclorua (0,100 g, 0,549 mmol) và triphosgen (0,078 g, 0,261 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở 0°C, và N,N-diisopropyletylamin (0,273 ml, 1,569 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ. Hợp chất của công thức 4-6 (0,172 g, 0,523 mmol) được bào chế trong bước 2 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO₂, ống 4 g; metanol/metylen clorua = 0-3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-7 (0,148 g, 61,0%) dưới dạng chất rắn màu đỏ sáng.

Bước 4: Tổng hợp 7-benzhydryl-N-(6-(hydroxyamino)-6-oxohexyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-cacboxamit (hợp chất 1763)

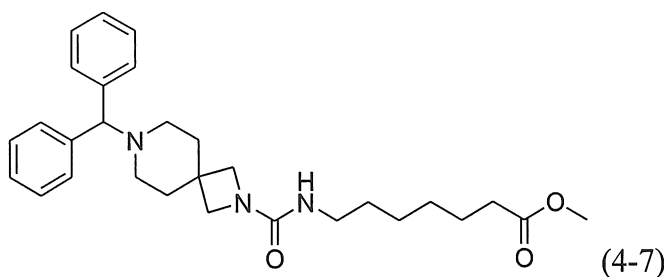


Hợp chất của công thức 4-7 (0,148 g, 0,319 mmol) được bào chế trong bước 3 và hydroxylamin (dung dịch 50,00%, 0,195 ml, 3,192 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và metanol (1 ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô, và nguyên liệu thu được được tái kết tinh từ etyl axetat (10 ml) ở 25°C và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1763 (0,044 g, 29,7 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40 - 7,38 (m, 4 H), 7,29 - 7,25 (m, 4 H), 7,18 - 7,14 (m, 2 H), 6,18 - 6,17 (m, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,42 - 3,33 (m, 4 H), 2,91 - 2,90 (m, 2 H), 2,20 - 2,19 (m, 4 H), 1,85 - 1,82 (m, 2 H), 1,65 - 1,64 (m, 4 H), 1,43 - 1,40 (m, 2 H), 1,33 - 1,30 (m, 2 H), 1,19 - 1,15 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 465,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

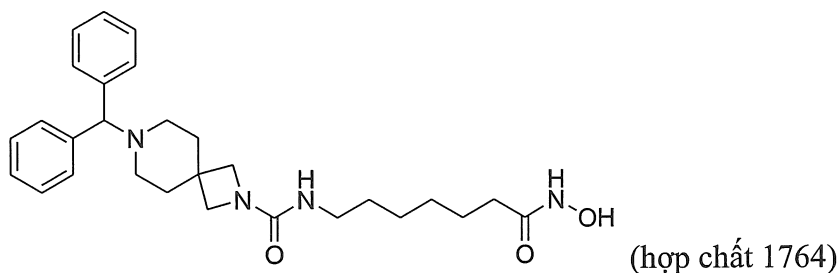
Ví dụ 27: Tổng hợp hợp chất 1764

Bước 1: Tổng hợp methyl 7-(7-benzhydryl-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxamido)heptanoat (công thức 4-7)



Metyl 7-aminoheptanoat hydroclorua (0,107 g, 0,549 mmol) và triphosgen (0,078 g, 0,261 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở 0°C , và N,N-diisopropyletylamin (0,273 ml, 1,569 mmol) được thêm vào dung dịch, sau đó được khuấy ở cùng nhiệt độ. Hợp chất của công thức 4-6 (0,172 g, 0,523 mmol) được bào chế trong bước 2 của ví dụ 26 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri bicacbonat bão hòa được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng magie sunfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 , ống 4 g; metanol/metylen clorua = 0-3%) và được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn được biểu diễn bởi công thức 4-7 (0,136 g, 54,4%) dưới dạng chất rắn màu đỏ sáng.

Bước 2: Tổng hợp 7-benzhydryl-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)-2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxamit (hợp chất 1764)



Hợp chất của công thức 4-7 (0,136 g, 0,285 mmol) được bào chế trong bước 1 và hydroxylamin (50,00%, 0,188 g, 2,847 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và metanol (1 ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc, sau đó được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô, và nguyên liệu thu được được tái kết tinh từ etyl axetat (10 ml) ở 25°C và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn 1764 (0,021 g, 15,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 - 7,38 (m, 4 H), 7,29 - 7,25 (m, 4 H), 7,18 - 7,14 (m, 2 H), 6,16 (t, 1 H, $J = 5,5$ Hz), 4,26 (s, 1 H), 3,42 - 3,41 (m, 4 H), 2,92 - 2,88 (m, 2 H), 2,19 - 2,18 (m, 4 H), 1,88 - 1,84 (m, 2 H), 1,65 - 1,64 (m, 4 H), 1,43 - 1,42 (m, 2 H), 1,32 - 1,31 (m, 2 H), 1,19 - 1,18 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 479,6 ($M^+ + H$).

Đo hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế và quy trình phân tích

Ví dụ thí nghiệm 1: Xác thực trong ống nghiệm (*in vitro*) sự ức chế hoạt tính enzym HDAC

Do tầm quan trọng của các chất ức chế HDAC 6 có chọn lọc đối với sự ức chế chọn lọc HDAC 1 mà sẽ dẫn đến các tác dụng phụ, nên tính chọn lọc enzym HDAC 1/6 và tính chọn lọc tế bào (HDAC 1: histon axetyl hóa; HDAC 6: tubulin axetyl hóa) đã được phân tích.

1. Phương pháp thí nghiệm

Sử dụng bộ công cụ (kit) xét nghiệm phát hiện thuốc huỳnh quang HDAC 1 (Enzofsciences: BML-AK511) và HDAC 6 tái tổ hợp của người (Calbiochem: 382180), khả năng ức chế enzym HDAC của hợp chất kiểm tra đã được đo. Hợp chất kiểm tra được xử lý ở nồng độ 100, 1000 và 10000 nM đối với xét nghiệm HDAC 1, và ở nồng độ 0,1, 1, 10, 100 và 1000 nM đối với xét nghiệm HDAC 6. Hỗn hợp được cho phản ứng ở 37°C trong 60 phút, và sau đó được xử lý với chất hiện hình và được cho phản ứng ở 37°C trong 30 phút, sau đó mật độ huỳnh quang (Ex 390 nm, Em 460 nm) đã được đo bằng cách sử dụng FlexStatin3 (Molecular Device).

2. Kết quả thí nghiệm

Kết quả thí nghiệm được trình bày trên bảng 4 dưới đây.

Bảng 4: Khả năng ức chế hoạt tính của các enzym HDAC (HDAC 1 và 6)

Hợp chất	HDAC 6 (μ M)	HDAC 1 (μ M)
ACY-1215	0,010	0,48
1102	0,004	3,84
1124	0,024	4,09
1188	0,014	1,68
1189	0,025	0,84
1190	0,065	1,34
1209	0,006	1,16
1210	0,07	1,19
1213	0,044	0,704
1221	0,079	1,88
1222	0,085	0,71
1223	0,073	1,16
1224	0,087	3,96
1240	0,07	0,41
1241	0,025	0,72
1243	0,017	0,54

1256	0,038	0,08
1257	0,063	0,159
1316	0,456	0,236
1317	0,336	0,023
1647	0,019	0,466
1648	0,029	0,729
1649	0,033	0,463
1719	0,116	1,729
1726	0,228	3,699
1734	0,094	0,886
1763	0,201	0,023
1764	0,04	0,236

Như được trình bày trên bảng 4 trên đây, hợp chất đối chứng ACY-1215 cho thấy độ chọn lọc gấp 48 lần ($0,01 \mu\text{M}$ đối với HDAC 6, và $0,48 \mu\text{M}$ đối với HDAC 1), hợp chất 1102 cho thấy độ chọn lọc gấp 960 lần ($0,004 \mu\text{M}$ đối với HDAC 6, và $3,84 \mu\text{M}$ đối với HDAC 1), hợp chất 1124 cho thấy độ chọn lọc gấp 170 lần ($0,024 \mu\text{M}$ đối với HDAC 6, và $4,09 \mu\text{M}$ đối với HDAC 1), và hợp chất 1209 cho thấy độ chọn lọc gấp 193 lần ($0,006 \mu\text{M}$ đối với HDAC 6, và $1,16 \mu\text{M}$ đối với HDAC 1), kết quả cho thấy rằng dẫn xuất của sáng chế thể hiện độ chọn lọc tốt đối với enzym HDAC 1/6.

Ví dụ thí nghiệm 2: Tác dụng của hợp chất 1102 lên mô hình được gây viêm khớp bằng tá dược

1. Phương pháp thí nghiệm

100 μl tá dược Freund hoàn chỉnh (Chondrex) được tiêm nội bì vào đuôi của từng chuột Lewis để gây viêm khớp mô hình động vật. Từ một ngày trước khi gây bệnh, chuột được chia thành các nhóm dựa vào thể trọng, và hợp chất kiểm tra được cho chuột sử dụng qua đường miệng với liều khác nhau mỗi ngày, sau đó đánh giá.

Điểm lâm sàng và thể trọng được đo hai lần mỗi tuần kể từ ngày đầu tiên chuột sử dụng hợp chất kiểm tra. Điểm lâm sàng được ghi theo thang 0-4 điểm, và

tổng điểm lâm sàng được đánh giá sau khi quan sát chân của mỗi con chuột (0: bình thường; và 16: phù nặng nhất).

2. Kết quả thí nghiệm

Kết quả thí nghiệm được trình bày trên Fig.1. Hiệu quả điều trị của hợp chất kiểm tra đối với mô hình viêm khớp đã được đánh giá dựa vào mức độ phù khớp, và điểm lâm sàng cao hơn cho thấy mức độ phù nặng hơn.

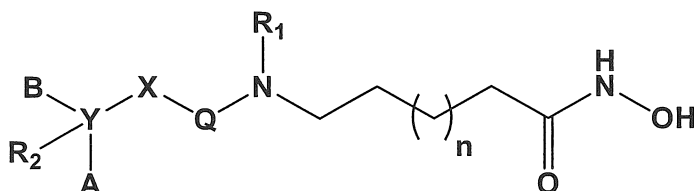
Như được minh họa trên Fig.1, nhóm không được xử lý với hợp chất (chất dẫn thuốc) cho thấy điểm 9-11 (phù nặng), trong khi đó nhóm được cho sử dụng hợp chất 1102 với liều lượng 1 mg/kg cho thấy điểm 4-6, và nhóm được cho sử dụng hợp chất 1102 với liều lượng 50 mg/kg cho thấy điểm 1-3, kết quả chỉ ra rằng hợp chất 1102 của sáng chế làm giảm các triệu chứng viêm khớp.

Các hợp chất được biểu diễn bởi công thức I theo sáng chế, đồng phân quang học của chúng hoặc muối được dụng của chúng có thể ức chế có chọn lọc HDAC, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan đến histon deacetylaza.

YÊU CẦU BẢO HỘ

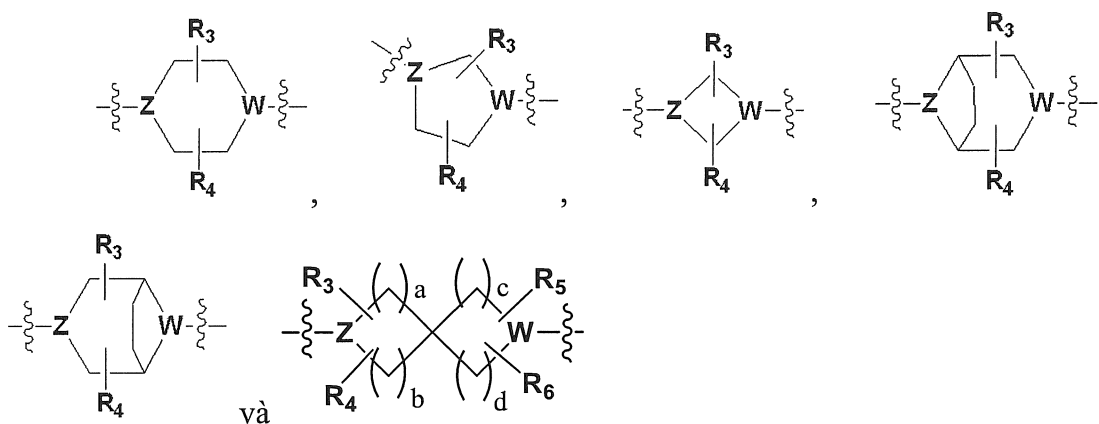
1. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân quang học của nó hoặc muối được dụng của nó:

Công thức I:



trong đó:

X là heteroxycloalkyl được chọn từ nhóm bao gồm:



{trong đó Z và W độc lập với nhau là CH hoặc N, ít nhất một trong số Z và W là N,

a, b, c và d độc lập với nhau là 1, 2 hoặc 3, và

R₃, R₄, R₅ và R₆ độc lập với nhau là -H hoặc -C₁-C₄ alkyl};

Y là C hoặc N;

A và B độc lập với nhau là -C₁-C₄ alkyl, -C₆-C₁₀ aryl, -C₃-C₁₂ heteroaryl, -C₃-C₁₀ xycloalkyl, -C₂-C₁₀ heteroxycloalkyl, hoặc -C₃-C₁₀ xycloankenyl {trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của -C₁-C₄ alkyl có thể được thế bằng -OH hoặc

halogen, và $-C_6-C_{10}$ aryl, $-C_3-C_{12}$ heteroaryl, $-C_3-C_{10}$ xycloalkyl, $-C_2-C_{10}$ heteroxycloalkyl và $-C_3-C_{10}$ xycloankenyl có thể độc lập với nhau không được thế hoặc được thế bằng $-OH$, $-C_1-C_4$ alkyl, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-CF_3$ hoặc halogen tại một hoặc nhiều nguyên tử hydro của chúng};

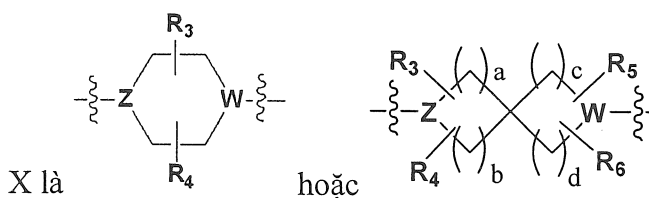
Q là $C=O$ hoặc SO_2 ;

R_1 là $-H$ hoặc $-C_1-C_4$ alkyl;

R_2 là $-H$, $-OH$, $-C_1-C_4$ alkyl, $-C_1-C_4$ alkylhydroxy, halogen hoặc không có {với điều kiện là khi Y là C, R_2 là $-H$, $-OH$, $-C_1-C_4$ alkyl hoặc $-C_1-C_4$ alkylhydroxy, và khi Y là N, R_2 là không có}; và

n là 1, 2, 3 hoặc 4.

2. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó:



{trong đó Z và W độc lập với nhau là CH hoặc N, và ít nhất một trong số Z và W là N,

a, b, c và d độc lập với nhau là 1, 2 hoặc 3, và

R_3 , R_4 , R_5 và R_6 độc lập với nhau là $-H$ hoặc $-C_1-C_4$ alkyl};

Y là C hoặc N;

A và B độc lập với nhau là $-C_1-C_4$ alkyl, $-C_6-C_{10}$ aryl hoặc $-C_3-C_{12}$ heteroaryl {trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của $-C_1-C_4$ alkyl có thể được thế bằng $-OH$ hoặc halogen, và $-C_6-C_{10}$ aryl hoặc $-C_3-C_{12}$ heteroaryl có thể độc lập với nhau không được thế hoặc được thế bằng $-OH$, $-C_1-C_4$ alkyl, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-CF_3$ hoặc halogen tại một hoặc nhiều nguyên tử hydro của chúng};

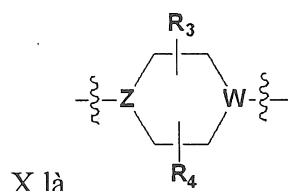
Q là C=O hoặc SO₂;

R₁ là -H hoặc -C₁-C₄ alkyl;

R₂ là -H, -OH, halogen hoặc không có {với điều kiện là khi Y là C, R₂ là -H, -OH hoặc halogen, và khi Y là N, R₂ là không có}; và

n là 1, 2, 3 hoặc 4.

3. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 2, trong đó:



{trong đó Z và W độc lập với nhau là CH hoặc N, ít nhất một trong số Z và W là N, và

R₃ và R₄ độc lập với nhau là -H hoặc C₁-C₄ alkyl};

Y là C hoặc N;

A và B độc lập với nhau là -C₁-C₄ alkyl, -C₆-C₁₀ aryl hoặc -C₃-C₁₂ heteroaryl {trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của -C₁-C₄ alkyl có thể được thế bằng -OH hoặc halogen, và C₆-C₁₀ aryl và C₃-C₁₂ heteroaryl có thể độc lập với nhau không được thế hoặc được thế bằng -OH, -C₁-C₄ alkyl, -OC₁-C₄ alkyl, -CF₃ hoặc halogen tại một hoặc nhiều nguyên tử hydro của chúng};

Q là C=O;

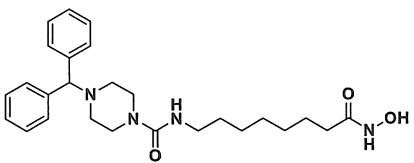
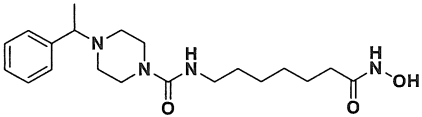
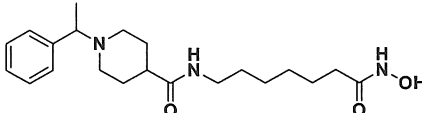
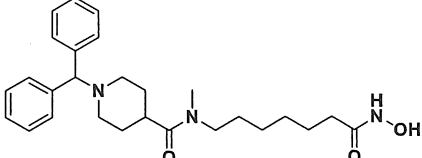
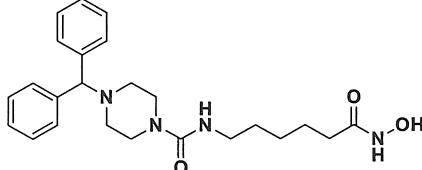
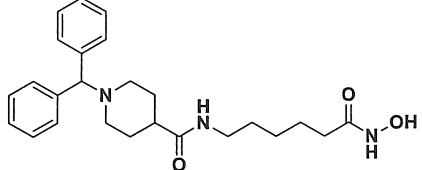
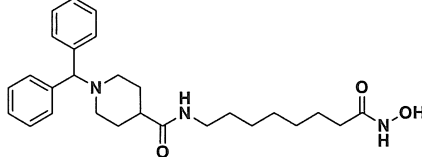
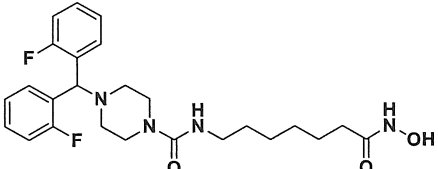
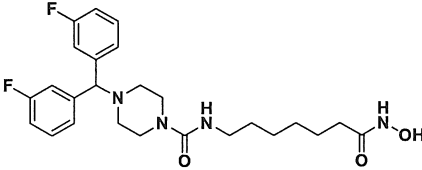
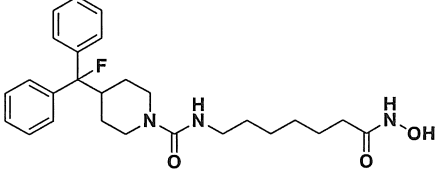
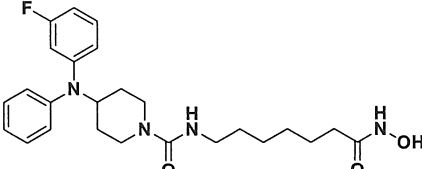
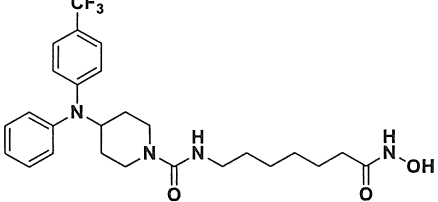
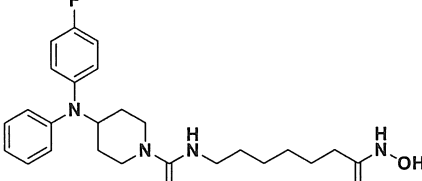
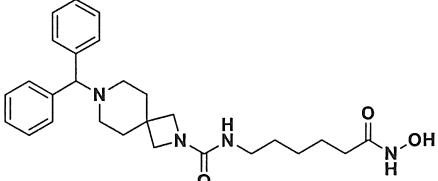
R₁ là -H hoặc -C₁-C₄ alkyl;

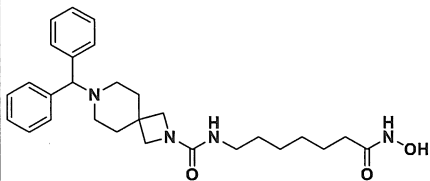
R₂ là -H, -OH, halogen hoặc không có {với điều kiện là khi Y là C, R₂ là -H, -OH hoặc halogen, và khi Y là N, R₂ là không có}; và

n là 3.

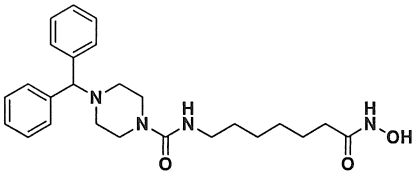
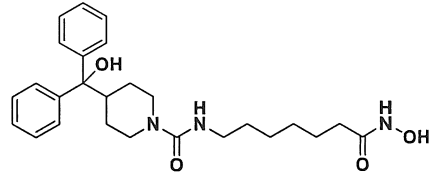
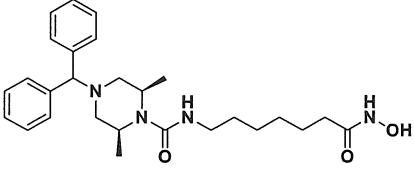
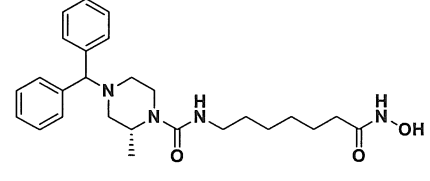
4. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1102		1124	
1188		1189	
1190		1209	
1210		1213	
1221		1222	
1223		1224	

1240		1241	
1243		1256	
1257		1316	
1317		1647	
1648		1649	
1719		1726	
1734		1763	

1764			
------	---	--	--

5. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dụng theo điểm 4, trong đó hợp chất được biểu diễn bởi công thức I được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được mô tả trên bảng sau đây:

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
1102		1124	
1188		1189	

6. Dược phẩm dùng để phòng và điều trị bệnh liên quan đến histon deacetylaza, trong đó dược phẩm này bao gồm thành phần hoạt tính là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân, hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ 1-5.

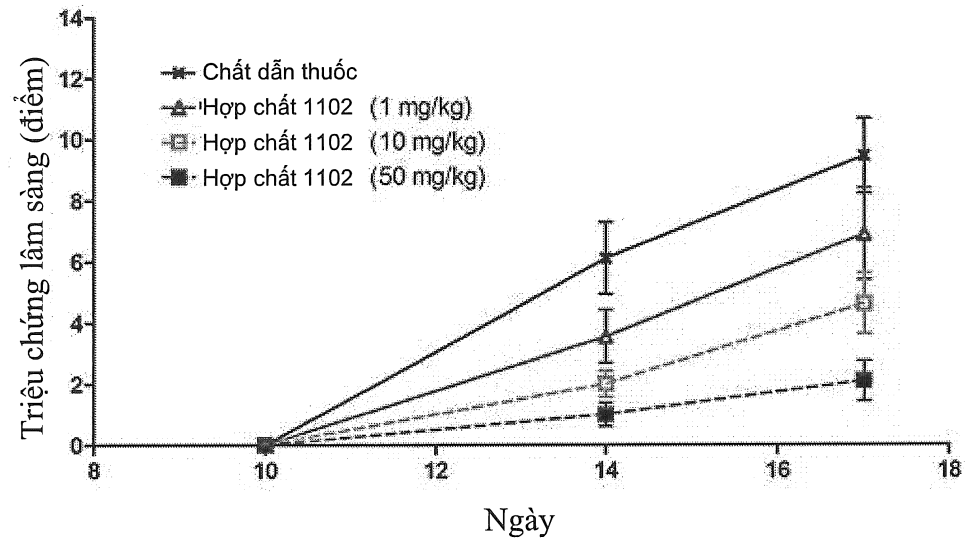


Fig.1