



(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)



1-0034695

(51)⁷ C07D 211/70; C07D 401/10; A61K
31/4418

(13) B

(21) 1-2019-01822

(22) 28/09/2017

(86) PCT/KR2017/010896 28/09/2017

(87) WO2018/062924 05/04/2018

(30) 62/400,694 28/09/2016 US

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/06/2019 375A

(73) DONG-A ST CO., LTD. (KR)

64, Cheonho-daero, Dongdaemun-gu, Seoul 02587, Republic of Korea

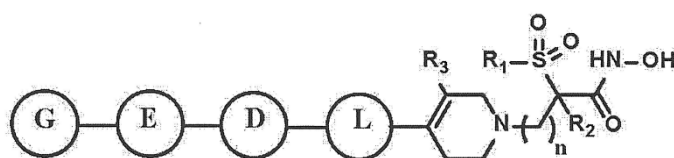
(72) CHOI, Sun-Ho (KR); IM, Weon-Bin (KR); CHOI, Sung-Hak (KR); CHO, Chong-Hwan (KR); MOON, Ho-Sang (KR); PARK, Jung-Sang (KR); LEE, Min-Jung (KR); SUNG, Hyun-Jung (KR); MOON, Jun-Hwan (KR); SONG, Seung-Hyun (KR); LEE, Hyung-Keun (KR); CHOI, Ji-Hoon (KR); PARK, Cheon-Hyoung (KR); KIM, Yoon-jung (KR); KIM, Jin-hyuk (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT TETRAHYDROPYRIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất tetrahydropyridin, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng và dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm khuẩn Gram âm chứa hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối dược dụng của chúng theo sáng chế có thể thể hiện hiệu quả tốt trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

[Công thức I]



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất tetrahydropyridin hữu ích trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn, cụ thể là nhiễm khuẩn Gram âm và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm như Enterobacteriaceae sản sinh β -lactamaza phổ rộng (ESBL), *Pseudomonas aeruginosa*, và *Acinetobacter baumannii* là vấn đề lớn đối với sức khỏe, nhất là trong trường hợp nhiễm trùng bệnh viện. Ngoài ra, mức độ kháng thuốc ngày càng tăng đối với các liệu pháp sử dụng kháng sinh hiện nay, dẫn đến các lựa chọn điều trị bị hạn chế nghiêm trọng.

Vi khuẩn gram âm đặc biệt ở chỗ màng ngoài của chúng có chứa lipopolysaccharit (LPS), là thành phần thiết yếu để duy trì tính toàn vẹn của màng và cần thiết đối với khả năng sống sót của vi khuẩn (Rev. Biochem 76: 295-329, 2007). Thành phần lipid chính của LPS là lipid A, và sự ức chế sinh tổng hợp lipid A làm chết vi khuẩn. Lipid A được tổng hợp trên bề mặt tế bào chất của màng trong vi khuẩn thông qua con đường bao gồm chín loại enzym khác nhau. Các enzym này có tính bảo thủ cao ở hầu hết các vi khuẩn gram âm. LpxC là enzym xúc tác bước đầu tiên trong con đường sinh tổng hợp lipid A, là bước loại bỏ nhóm N-axetyl của UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-axetylglucosamin. LpxC là enzym phụ thuộc Zn^{2+} không có tương đồng với động vật có vú, vì vậy, enzym này là mục đích tốt để phát triển các loại kháng sinh mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất tetrahydropyridin có khả năng ức chế UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-axetylglucosamin deaxetylaza (LpxC) và điều trị bệnh nhiễm khuẩn Gram âm, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dùng của chúng.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp ức chế UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamin deacetylaza (LpxC), bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu các hợp chất này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn Gram âm, bao gồm sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu các hợp chất này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất sử dụng các hợp chất này trong bào chế thuốc chữa bệnh dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn Gram âm.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm khuẩn Gram âm, được phẩm bao gồm các hợp chất này.

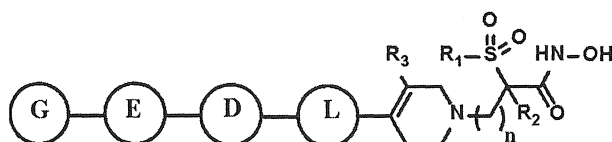
Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế đã tìm ra hợp chất tetrahydropyridin có hoạt tính ức chế UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamin deacetylaza (LpxC), và phát hiện ra rằng các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn Gram âm, qua đó hoàn thành sáng chế.

Các hợp chất tetrahydropyridin

Để đạt được các mục đích trên, sáng chế đề xuất hợp chất tetrahydropyridin được biểu diễn bởi công thức I sau đây, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức I]



n là 1, 2 hoặc 3;

R_1 là C1-C6 alkyl hoặc C1-C6 haloalkyl;

R_2 là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

R_3 là hydro, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, -OH hoặc halogen;

L là C3-C7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc không, trong đó ít nhất một H của C3-C7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 haloalkyl, $-NR_AR_B$ hoặc -OH;

D là $C\equiv C$, C3-C7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc không, trong đó ít nhất một H của C3-C7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 haloalkyl, $-NR_AR_B$ hoặc -OH;

E là $C\equiv C$, C3-C7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc không, trong đó ít nhất một H của C3-C7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 haloalkyl, $-NR_AR_B$ hoặc -OH;

G là C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, aryl hoặc heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C1-C6 alkyl có thể được thế bởi halogen, $-NR_AR_B$, -OH hoặc $-OR_C$,

ít nhất một H của C3-C7 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, C1-C6 alkyl- $-NR_AR_B$, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkyl- $-OR_C$, $-NR_AR_B$, -OH, $-(C=O)-C1-C6$ alkyl hoặc $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl,

ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 alkyl- $-NR_AR_B$, halogen, nitro, xyano, $-NR_AR_B$, -OH, $-OR_C$, $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl, $-S(=O)_2-NR_AR_B$ hoặc $-N-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl;

R_A và R_B độc lập với nhau là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc R_A và R_B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng 4-6 cạnh, trong đó vòng 4-6 cạnh có thể có

nguyên tử O hoặc S và ít nhất một H của vòng 4-6 cạnh có thể được thế bởi halogen, -OH hoặc C1-C6 hydroxyalkyl;

R_C là C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, $-(C=O)-NR_D R_E$ hoặc $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl; và

R_D và R_E độc lập với nhau là hydro hoặc C1-C6 alkyl.

Theo khía cạnh thứ nhất,

n là 1 hoặc 2;

R_1 là C1-C6 alkyl;

R_2 là C1-C6 alkyl;

R_3 là hydro;

L là aryl, heteroaryl hoặc không, trong đó ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl hoặc C1-C6 haloalkyl;

D là $C\equiv C$ hoặc không;

E là $C\equiv C$ hoặc không;

G là C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, aryl hoặc heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C1-C6 alkyl có thể được thế bởi halogen, $-NR_A R_B$, -OH hoặc $-OR_C$,

ít nhất một H của heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, $-(C=O)-C1-C6$ alkyl hoặc $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl,

ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 alkyl- $NR_A R_B$, halogen, nitro, xyano, $-NR_A R_B$, -OH, $-OR_C$, $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl hoặc $-S(=O)_2-NR_A R_B$;

R_A và R_B độc lập với nhau là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc R_A và R_B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng 4-6 cạnh, trong đó vòng 4-6 cạnh có thể có Nguyên tử O và ít nhất một H của vòng 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 hydroxyalkyl;

R_C là C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, $-(C=O)-NR_D R_E$ hoặc $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl; và

R_D và R_E độc lập với nhau là hydro.

Theo khía cạnh khác,

n là 1 hoặc 2;

R_1 là C1-C6 alkyl;

R_2 là C1-C6 alkyl;

R_3 là hydro;

L là phenyl, pyridinyl hoặc không, trong đó ít nhất một H của phenyl hoặc pyridinyl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl hoặc C1-C6 haloalkyl;

D là $C\equiv C$ hoặc không;

E là $C\equiv C$ hoặc không;

G là C1-C6 alkyl, C3-C6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, phenyl, pyridinyl, furanyl, thiophenyl hoặc imidazolyl,

trong đó ít nhất một H của C1-C6 alkyl có thể được thế bởi halogen, $-NR_A R_B$, $-OH$ hoặc $-OR_C$,

ít nhất một H của heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, $-(C=O)-C1-C6$ alkyl hoặc $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl,

ít nhất một H của phenyl, pyridinyl, furanyl, thiophenyl hoặc imidazolyl có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 alkyl-NR_AR_B, halogen, nitro, xyano, -NR_AR_B, -OH, -OR_C, -S(=O)₂-C1-C6 alkyl hoặc -S(=O)₂-NR_AR_B;

R_A và R_B độc lập với nhau là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc R_A và R_B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng 4-6 cạnh, trong đó vòng 4-6 cạnh có thể có nguyên tử O và ít nhất một H của vòng 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 hydroxyalkyl;

R_C là C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, -(C=O)-NR_DR_E hoặc -S(=O)₂-C1-C6 alkyl; và

R_D và R_E độc lập với nhau là hydro.

Khi được sử dụng ở đây, bao gồm các yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ sau đây được định nghĩa như dưới đây, trừ trường hợp được giải thích cụ thể.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon phân nhánh hoặc mạch thẳng bao gồm 1-10 nguyên tử cacbon, trừ trường hợp cụ thể khác. Các ví dụ tiêu biểu của alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl hoặc n-dexyl.

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nguyên tử hydro của nhóm hydroxyl được thế bởi alkyl. Ví dụ tiêu biểu của alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentyloxy, neopentyloxy hoặc isopentyloxy.

Thuật ngữ “alkynyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng bao gồm 2-10 nguyên tử cacbon và bao gồm ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ tiêu biểu của alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn, axetylen, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl hoặc heptynyl.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ hệ một, hai, hay nhiều vòng thơm cacboxylic. Ví dụ tiêu biểu của aryl bao gồm, nhưng không giới hạn, phenyl, biphenyl, naphthyl, cũng như moiety benzo cacboxylic.

Thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ hệ một, hai, hay nhiều vòng thơm cacboxylic bao gồm một hay nhiều dị nguyên tử được chọn từ nhóm gồm O, N hoặc S. Ví dụ tiêu biểu của heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, furanyl, thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzimidazolyl, benzothienyl hoặc benzofuryl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ hydrocacbon mạch vòng bão hòa bao gồm 3-8 nguyên tử cacbon. Ví dụ tiêu biểu của xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ “dị vòng” dùng để chỉ nhóm mạch vòng bao gồm một hay nhiều dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O, N, hoặc S. Ví dụ tiêu biểu của dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn, azetidiny, tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, morpholinyl, thio-morpholinyl, oxazinyl hoặc tetrahydropyridinyl.

Thuật ngữ “muối được dụng” có nghĩa là hợp chất hoặc thành phần phải tương thích về mặt hóa học và/hoặc về mặt độc tính, với các thành phần khác có trong chế phẩm, và/hoặc động vật có vú được điều trị bằng chất này.

Thuật ngữ “đồng phân lập thể” có nghĩa là các hợp chất có một hay nhiều tâm không đối xứng chiral) và mỗi tâm tồn tại ở cấu hình R hoặc S. Đồng phân lập thể bao gồm tất cả các dạng diastereome, enantiome, và epime cũng như dạng triệt quang (raxemat) và hỗn hợp của chúng.

Theo khía cạnh khác, hợp chất tetrahydropyridin được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

1) 4-(4-(4-((4-(dimethylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

- 2) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(phenyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;
- 3) N-hydroxy-4-(4-(4-((4-methoxyphenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 4) 4-(4-(4-(xyclopropyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 5) N-hydroxy-4-(4-(4-(4-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 6) 4-(4-(4-(hex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 7) 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 8) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 9) 4-(4-(4-(xyclopentyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 10) 4-(4-(4-(xyclohexyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 11) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;
- 12) 4-(4-(4-(3-xyclohexylprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 13) N-hydroxy-2-methyl-4-(4-(4-(4-methylpent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(methylsulfonyl)butanamid;

- 14) 4-(4-(4-(5-clopent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 15) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-(pyrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 16) 4-(4-(4-(3-(diethylamin)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 17) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-((S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 18) N-hydroxy-4-(4-(4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 19) 5-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl metansulfonat;
- 20) 4-(4-(4-(5-(dimethylamin)pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 21) 4-(4-(4-(5-aminpent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 22) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 23) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-metoxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 24) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-(3-hydroxypropoxy)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 25) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

- 26) 3-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)prop-2-yn-1-yl carbamat;
- 27) 5-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl carbamat;
- 28) N-hydroxy-4-(4-(4-(5-metoxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 29) N-hydroxy-4-(4-(4-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 30) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(6-morpholinohex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 31) 4-(4-(4-(3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 32) 4-(4-(4-(3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl)-3,5-diflophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 33) 4-(4-(4-(3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl)-2-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 34) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(thiophen-2-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 35) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-((4-nitrophenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 36) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-3-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 37) N-hydroxy-4-(4-(4-((4-hydroxyphenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

- 38) N-hydroxy-2-metyl-4-(4-(4-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 39) N-hydroxy-2-metyl-4-(4-(4-((1-metylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 40) 4-(4-(4-((1-axetylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 41) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-((1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 42) 4-(4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 43) 4-(4-(3-flo-4-(6-hydroxyhexa-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 44) 4-(4-(4-(xyclopropylbuta-1,3-diyn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 45) 4-(4-(4-(5-(dimetylamin)penta-1,3-diyn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 46) N-hydroxy-4-(4-(4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 47) N-hydroxy-4-(4-(4-(6-hydroxyhexa-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 48) N-hydroxy-4-(4-(4-(5-hydroxypenta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 49) 4-(4-(4-(5-(dimetylamin)penta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

- 50) N-hydroxy-4-(4-(4-(5-metoxypenta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 51) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(phenylbuta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 52) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(pyridin-4-yletynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 53) 4-(4-((4-bromphenyl)etynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 54) N-hydroxy-4-(4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 55) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 56) 4-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 57) 4-(4-(4'-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 58) 4-(4-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 59) N-hydroxy-4-(4-(4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 60) 4-(4-(3'-flo-4'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 61) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

- 62) 4-(4-(4-(6-flopyridin-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 63) 4-(4-(4-(furan-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 64) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 65) N-hydroxy-4-(4-(4'-(hydroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 66) 4-(4-(4'-xyano-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 67) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-pentyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 68) 4-(4-(4'-(azetidin-1-ylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 69) 4'-(1-(4-(hydroxyamin)-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl metansulfonat;
- 70) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(thiophen-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 71) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-metoxothiophen-2-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;
- 72) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(4-metylthiophen-2-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;
- 73) 4-(4-(4'-(etylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

74) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

75) N-hydroxy-4-(6-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

76) 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)propanamit;

77) 4-(4-(4-(3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-metylphenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit; và

78) 4-(4-(4-(3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit.

Theo sáng chế, muối được dụng tốt nhất là muối bổ sung axit được tạo thành với axit tự do được dụng. Axit tự do có thể được sử dụng theo sáng chế bao gồm axit hữu cơ và axit vô cơ. Axit vô cơ bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, v.v..., và axit hữu cơ bao gồm axit xitric, axit oxalic, axit axetic, axit lactic, axit maleic, axit coumaric, axit gluconic, axit meansulfonic, axit glycolic, axit succinic, axit 4-toluensulfonic, axit trifloaxetic, axit glutamic, axit aspartic, v.v...

Ngoài ra, các hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng có thể cho thấy tính đa hình, và cũng có thể tồn tại dưới dạng solvat (cụ thể như, hydrat, v.v...). Hơn nữa, các hợp chất của sáng chế cũng có thể tồn tại dạng đồng phân lập thể riêng biệt hoặc hỗn hợp của các đồng phân lập thể.

Phương pháp sản xuất hợp chất tetrahydropyridin

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất tetrahydropyridin được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng, hoặc hoặc muối được dụng của chúng.

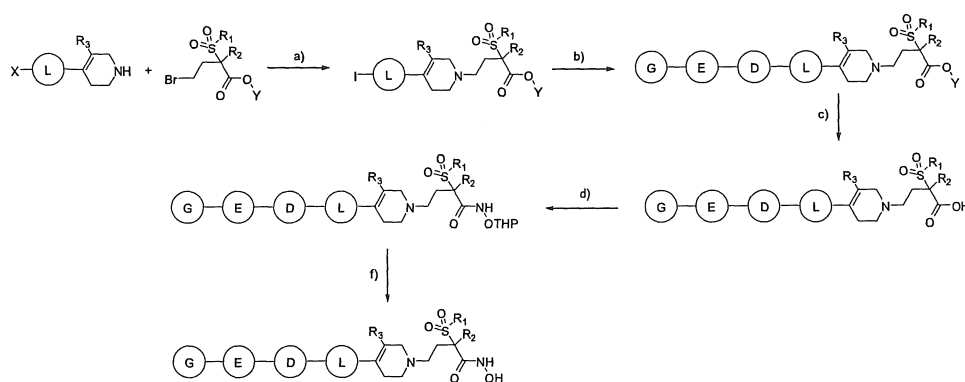
Hợp chất của sáng chế có thể được sản xuất theo một hoặc nhiều sơ đồ được thảo luận dưới đây.

Các phương pháp có thể được sử dụng hoặc trực tiếp hoặc thông qua cải biến bởi các nhà hóa học được đào tạo để sản xuất các chất trung gian chính và các hợp chất nhất định của sáng chế.

Trình tự tổng hợp phù hợp có thể được lựa chọn dễ dàng theo các cấu trúc cụ thể của sáng chế, nhưng theo kỹ thuật tổng hợp hữu cơ thực tế, như phương pháp được tổng kết trong cơ sở dữ liệu hóa học sẵn có, theo CAS Scifinder và Elsevier Reaxys. Dựa trên những phương pháp chung này, các hợp chất của sáng chế có thể được tổng hợp một cách dễ dàng.

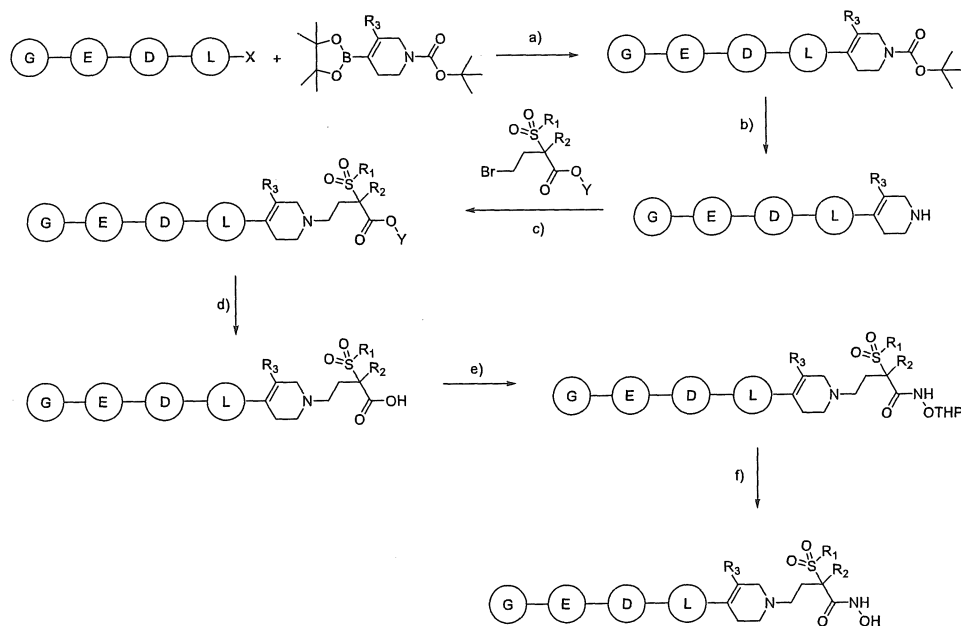
Một số phương pháp tổng hợp chung để sản xuất các hợp chất của sáng chế được minh họa dưới đây.

[Quy trình chung 1]



a) Triethylamin (Et_3N), dimethylformamit (DMF); b) axit boronic, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , 1,4-Dioxan, H_2O , nhiệt hoặc axetylen, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Et_3N , CuI , DMF, nhiệt;
c) LiOH , tetrahydrofuran (THF), metanol (MeOH), H_2O ;
e) 1-[Bis(dimethylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (HATU), Hydroxybenzotriazol (HOBT), Et_3N , $\text{NH}_2\text{-OTHP}$ [*O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin], DMF; f) HCl , MeOH

[Quy trình chung 2]

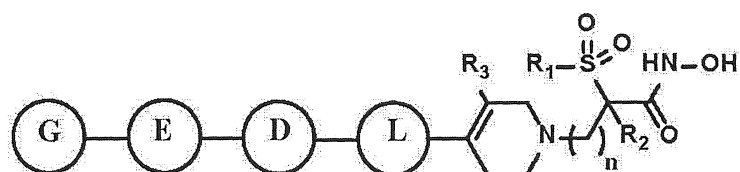


a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , 1,4-Dioxan, H_2O , nhiệt; b) TFA, Diclometan; c) Et_3N , DMF; d) LiOH , THF, MeOH, H_2O ; e) HATU, HOBT, Et_3N , $\text{NH}_2\text{-OTHP}$, DMF; f) HCl , MeOH

Sử dụng hợp chất tetrahydropyridin

Sáng chế đề xuất được phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm khuẩn, được phẩm bao gồm chất mang dược dụng, và thành phần hoạt tính là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I sau đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức I]



trong đó công thức I được định nghĩa như trên.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế, đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, cụ thể là kháng vi khuẩn

Gram âm và do đó phù hợp để điều trị bệnh nhiễm khuẩn ở động vật có vú, cụ thể là ở người. Chúng có thể được sử dụng để phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm, cụ thể là bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn Gram âm mẫn cảm và đa kháng thuốc. Ví dụ về vi khuẩn Gram âm bao gồm *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Achromobacter spp.*, *Aeromonas spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bordetella spp.*, *Borrelia spp.*, *Brucella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Chlamydia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenza* (beta-lactamaza dương tính và âm tính), *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (bao gồm gen mã hóa cho β -lactamaza phổ rộng (sau đây gọi là “ESBL”)), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* (beta-lactamaza positive và negative), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitides*, *Proteus vulgaris*, *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, các thành viên trong họ *Enterobacteriaceae* biểu hiện ESBL, KPC, CTX-M, metallo-beta-lactamaza, và beta-lactamaza loại AmpC gây kháng các loại kháng sinh hiện nay như cephalosporin, cephamycin, carbapenem, và tổ hợp ức chế beta-lactam/beta-lactamaza, *Mannheimia haemolyticus*, *Pasteurella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (bao gồm *P. aeruginosa* kháng ceftazidime, cefpirome và cefepime, *P. aeruginosa* kháng carbapenem hoặc *P. aeruginosa* kháng quinolon), *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Serratia marcescens*, *Treponema spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.*, và *Stenotrophomonas maltophilia*.

Theo phương án thực hiện cụ thể hơn, ví dụ về vi khuẩn Gram âm bao gồm *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* và các thành viên trong họ *Enterobacteriaceae* biểu hiện ESBL, KPC, CTX-M, metallo-beta-lactamaza, và beta-lactamaza loại AmpC gây kháng các loại kháng sinh hiện nay như cephalosporin, cephamycin, carbapenem, và tổ hợp ức chế beta-lactam/beta-lactamaza.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế hoặc đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của chúng, có thể được sử dụng để phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm khuẩn

được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng hệ thống (cụ thể như nhiễm trùng huyết), nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng vết mổ, nhiễm trùng trong ổ bụng, nhiễm trùng phổi (bao gồm cả những bệnh nhân bị xơ nang), viêm nội mạc tim, nhiễm trùng bàn chân do tiểu đường, viêm tủy xương và nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương.

Các hợp chất theo công thức I theo sáng chế hoặc đồng phân lập thể của chúng thể biểu hiện các đặc tính kháng khuẩn nội tại và có khả năng cải thiện tính thấm của màng ngoài của vi khuẩn Gram âm đối với các tác nhân kháng khuẩn khác. Việc sử dụng chúng kết hợp với chất kháng khuẩn khác có thể mang lại một số lợi thế hơn nữa như giảm tác dụng phụ của thuốc do sử dụng liều thấp hơn hoặc thời gian điều trị ngắn hơn, chữa khỏi bệnh nhanh hơn giúp rút ngắn thời gian nằm viện, mở rộng phổ kiểm soát mầm bệnh, và giảm nguy cơ phát triển bệnh kháng kháng sinh. Chất kháng khuẩn để sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức I theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm kháng sinh penicilin (cụ thể như ampicilin, piperacilin, penicilin G, amoxicilin hoặc tetracilin), kháng sinh cephalosporin (cụ thể như ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, cefotaxime), kháng sinh carbapenem (cụ thể như imipenem, hoặc meropenem), kháng sinh monobactam (cụ thể như aztreonam), kháng sinh floquinolon (cụ thể như ciprofloxacin, moxifloxacin hoặc levofloxacin), kháng sinh macrolit (cụ thể như erythromycin hoặc azithromycin), kháng sinh aminoglycosit (cụ thể như amikacin, gentamycin hoặc tobramycin), kháng sinh glycopeptit (cụ thể như vancomycin hoặc teicoplanin), kháng sinh tetracyclin (cụ thể như tetracyclin), và linezolit, clindamycin, telavancin, daptomycin, novobiocin, rifampicin và polymyxin.

Để biểu hiện hoạt tính kháng sinh, hợp chất cần được sử dụng với lượng có hiệu quả trị liệu. “Lượng có hiệu quả trị liệu” có nghĩa là một lượng hợp chất đủ để điều trị bệnh nhiễm trùng, với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý có thể áp dụng cho phác đồ điều trị y tế bất kỳ. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, bác sỹ điều trị sẽ quyết định liều tổng số hàng ngày của hợp chất trong phạm vi chẩn đoán y khoa hợp lý. Liều có hiệu quả trị liệu cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm rối loạn được điều trị và mức độ nghiêm trọng của rối loạn; hoạt tính của hợp chất cụ thể

được sử dụng; tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe, giới tính và chế độ ăn uống của bệnh nhân; thời gian sử dụng thuốc; thời gian điều trị; thuốc được sử dụng kết hợp hoặc trùng khớp ngẫu nhiên với hợp chất cụ thể được sử dụng; và tương tự như các chất thông thường được sử dụng trong lĩnh vực y tế. Tuy nhiên, theo nguyên tắc chỉ đạo chung, liều tổng số hàng ngày thường nằm trong khoảng 0,1-5000 mg/kg/ngày dưới dạng liều đơn hoặc các liều được chia nhỏ. Thông thường, liều sử dụng cho người nằm trong khoảng 10-3000 mg/ngày, dưới dạng liều đơn hoặc liều đa.

Con đường bất kỳ thường được sử dụng trong điều trị bệnh truyền nhiễm, bao gồm đường uống, đường tiêm, bôi tại chỗ, đường trực tràng, đường niêm mạc và đường ruột, đều có thể được áp dụng để sử dụng hợp chất. Đường tiêm được sử dụng bao gồm tiêm để tạo ra hiệu quả hệ thống hoặc tiêm trực tiếp vào khu vực bị ảnh hưởng. Ví dụ về đường tiêm bao gồm tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm trong da, tiêm nội tủy mạc, tiêm nội nhãn, tiêm nội sọ, tiêm trong não thất hoặc tiêm truyền. Sử dụng bôi tại chỗ bao gồm điều trị điều trị khu vực có thể dễ dàng cho thuốc thấm qua, cụ thể như mắt, tai bao gồm nhiễm trùng tai ngoài và tai giữa, âm đạo, vết thương hở, da bao gồm da bề mặt và cấu trúc hạ bì, hoặc đường ruột dưới khác. Sử dụng qua đường niêm mạc bao gồm thuốc xịt mũi hoặc thuốc hít.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-axetylglucosamin deacetylaza (LpxC), bao gồm cho bệnh nhân sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế. Theo một số phương án thực hiện, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-axetylglucosamin deacetylaza (LpxC), bao gồm cho tế bào tiếp xúc với (cụ thể là, trong ống nghiệm (*in vitro*) hoặc trong cơ thể (*in vivo*)) một lượng có hiệu quả trị liệu hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn, bao gồm cho bệnh nhân sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất sử dụng hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế trong sản xuất thuốc điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

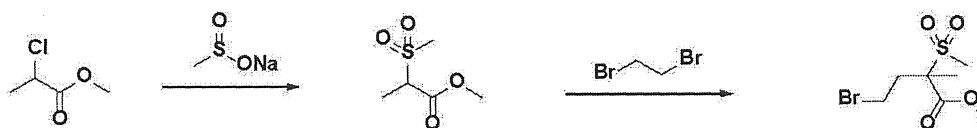
Hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo sáng chế có thể thể hiện hiệu quả tốt trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án thực hiện của sáng chế được mô tả trong các ví dụ sau đây, các phương án thực hiện được mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn sáng chế. Các chữ viết tắt phổ biến có thể được hiểu rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật được sử dụng trong suốt quá trình mô tả.

Tất cả các chất phản ứng hóa học đều sẵn có trên thị trường. Sắc ký cột nhanh, có nghĩa là sắc ký silica gel trừ khi trong trường hợp được chú thích cụ thể, được thực hiện trên hệ thống Teledyne Combiflash-RF-200. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (^1H NMR) (δ , ppm) được ghi lại trên thiết bị 400 MHz hoặc 600 MHz. Dữ liệu khối phổ cho phương pháp ion hóa dương được cung cấp.

Quy trình sản xuất 1: Tổng hợp chất trung gian 1 {metyl 4-brom-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat}



Bước 1: Tổng hợp metyl 2-(metylsulfonyl)propanoat

Dung dịch metyl 2-clopropionat (150 g, 1 eq (eq - đương lượng)) trong MeOH (500 ml) được bổ sung natri metansulfinat (162 g, 1,3 eq) và được khuấy trong 20 giờ ở 77°C . Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng và chất rắn kết tủa được lọc ra qua xe-lit. Dịch lọc được cô đặc trong chân không và cặn được tạo huyền phù trong etyl axetat (100 ml)/hexan (500 ml). Rồi sau đó, chất rắn kết tủa

được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn (162 g, 80%).

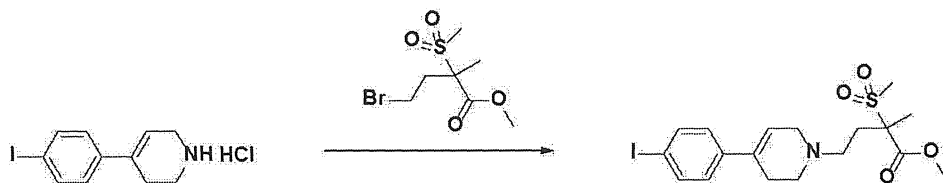
Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H (^1H NMR) [600 MHz, CDCl_3 -d $_1$ (CDCl_3 : etyl cloroaxetat)]; δ 3,90 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,66 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 3H).

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-brom-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

Dung dịch huyền phù natri hydrua (60%, 33,7 g, 2 eq) trong DMF (300 ml) được bổ sung nhỏ giọt metyl 2-(metylsulfonyl)propanoat (70 g, 1 eq) trong DMF (100 ml) ở 0°C và được khuấy trong 30 phút. Rồi sau đó, hỗn hợp được bổ sung 1,2-dibrometan (158 g, 2 eq) và được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl , được chiết bằng etyl axetat và nước. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat (MgSO_4) khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (225 mg, 43%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 -d $_1$); δ 3,81 (s, 3H), 3,49-3,45(m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).

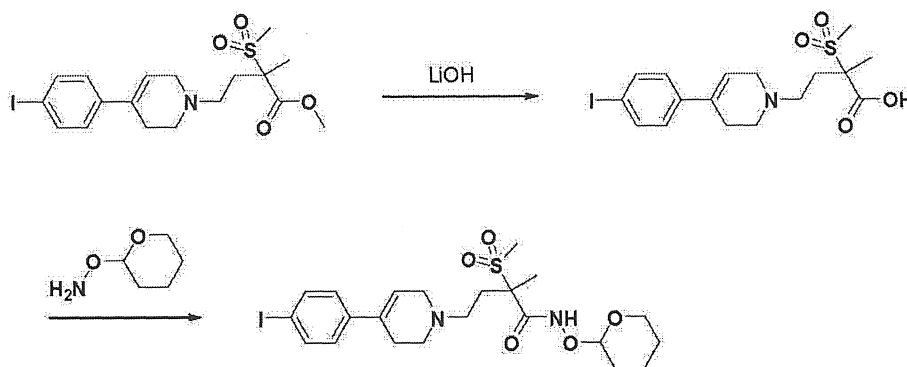
Quy trình sản xuất 2: Tổng hợp chất trung gian 2 {metyl 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat}



Dung dịch 4-(4-iodophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin hydroclorua (10 g, 1 eq) trong hỗn hợp DMF (100 ml)/MeOH (50 ml) được bổ sung metyl 4-brom-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (12,74 g, 1,5 eq), N,N-diisopropyletylamin (16,3 ml, 3 eq) và được khuấy trong 24 giờ ở 60°C . Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được chiết bằng etyl axetat và nước. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (11 g, 74%).

^1H NMR (600 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,68 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,88 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,30-3,14 (m, 2H), 3,13 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,76 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

Quy trình sản xuất 3: Tổng hợp chất trung gian 3 {4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit}



Bước 1: Tổng hợp axit 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoic

Dung dịch methyl 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (2 g, 1 eq) trong hỗn hợp THF (8 ml)/MeOH (2 ml) được bổ sung dung dịch 2N-LiOH (12,6 ml, 3 eq) và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp và cặn được pha loãng với nước (10 ml), được điều chỉnh pH về 4,0. Nước được làm bay hơi trong chân không và cặn được sắc ký cột để tạo ra hợp chất mong muốn (1,76 g, 91%).

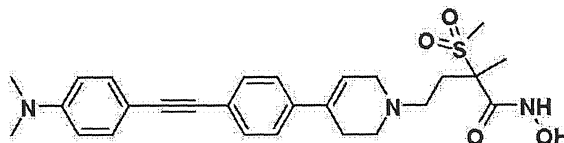
^1H NMR [(600 MHz, DMSO-d_6 (DMSO: dimetyl sunfoxit)]; δ 7,72-7,70 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,25-3,01 (m, 4H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit

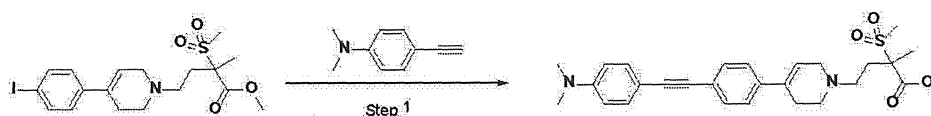
Dung dịch axit 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoic (1,76 g, 1 eq) trong DMF (10 ml) được bổ sung HATU (1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat) (2,02 g, 1,4 eq), HOBT (Hydroxybenzotriazol) (0,81 g, 1,4 eq), Et₃N (1,6 ml, 3 eq), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin hydroclorua (1,17 g, 2 eq) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (0,6 g, 28%).

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,58 (bs, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 3,31-3,04 (m, 5H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 6H), 1,85-1,62 (m, 2H), 1,47-1,41 (s, 7H).

Ví dụ 1: Tổng hợp 4-(4-(4-((4-(dimetylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp methyl 4-(4-(4-((4-(dimetylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat



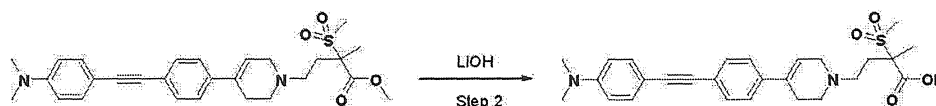
Dung dịch methyl 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 2) (500 mg, 1 eq) trong hỗn hợp THF (10 ml)/toluen (10 ml) được bổ sung CuI (20 mg, 0,1 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (74 mg, 0,1 eq), Et₃N (0,442 ml, 3 eq) và 4-etylnyl-N,N-dimetylanilin (228 mg, 1,5 eq) và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp

hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (225 mg, 43%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,43 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,39 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7,32 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6,65 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,24-3,22 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 4H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 495,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

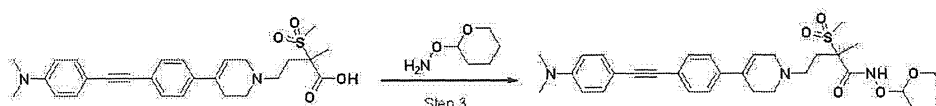
Bước 2: Tổng hợp axit 4-(4-(4-((4-(dimethylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoic



Dung dịch metyl 4-(4-(4-((4-(dimethylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (225 mg, 1 eq) trong hỗn hợp THF (8 ml)/MeOH (2 ml) được bổ sung dung dịch 2N-LiOH (0,68 ml, 3 eq) và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp và cặn được pha loãng với nước (6 ml), được điều chỉnh pH về 4,0. Chất rắn kết tủa được lọc để tạo ra hợp chất mong muốn (190 mg, 87%), sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI, m/z): 481,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

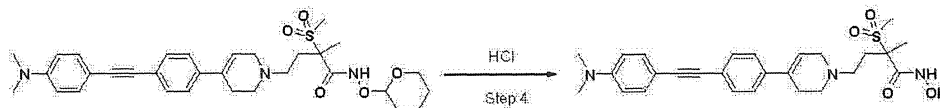
Bước 3: Tổng hợp 4-(4-(4-((4-(dimethylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit



Dung dịch axit 4-(4-(4-((4-(dimethylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(metylsulfonyl)butanoic (190 mg, 1 eq) trong DMF (10 ml) được bổ sung HATU (210 mg, 1,4 eq), HOBT (85 mg, 1,4 eq), Et₃N (0,17 ml, 3 eq), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin hydroclorua (121 mg, 2 eq) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (200 mg, 87%).

MS (ESI, m/z): 580,3 [M+H]⁺.

Bước 4: Tổng hợp 4-(4-(4-((4-(dimethylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



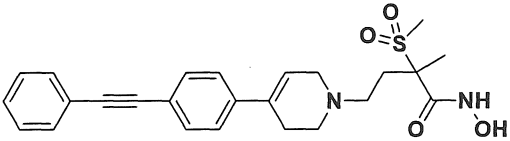
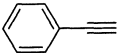
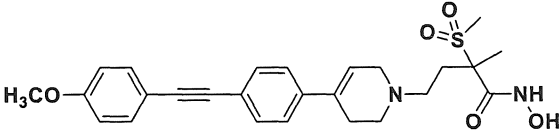
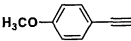
Dung dịch 4-(4-(4-((4-(dimethylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit (200 mg, 1 eq) trong MeOH (6 ml) được bổ sung dung dịch HCl trong MeOH (1,25N, 0,83 ml, 3 eq) và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp và cặn được pha loãng với nước (6 ml), được điều chỉnh pH về 7,0. Nước được làm bay hơi trong chân không và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (40 mg, 24%).

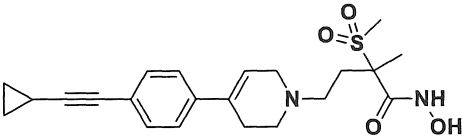
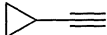
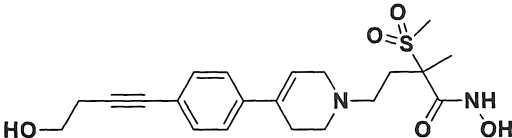
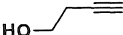
¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,02 (bs, 1H), 9,08 (bs, 1H), 7,42-7,39 (m, 4H), 7,32 (d, J=8,4Hz, 2H), 6,68 (d, J=9Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 4H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,44 (s, 3H).

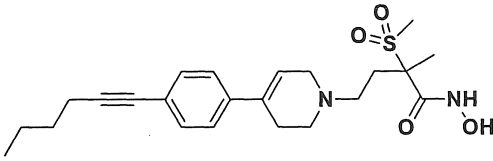
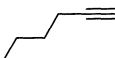
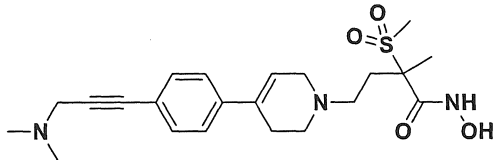
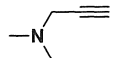
MS (ESI, m/z): 496,2 [M+H]⁺.

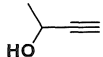
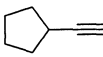
Ví dụ 2-14

Axetylen đầu cuối được liệt kê trên bảng sau đây được sử dụng để tạo ra các hợp chất của Ví dụ 2-14 theo cách giống như ở Ví dụ 1.

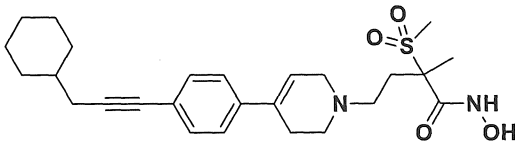
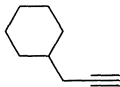
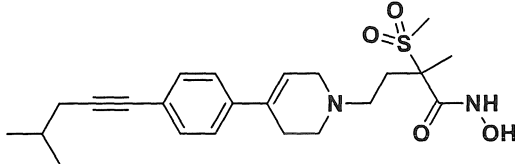
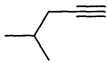
Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
2	 (N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(phenyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ11,00 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 7,52-7,39 (m, 9H), 6,23 (s, 1H), 3,34-3,28 (m, 6H), 3,09-3,03 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 453,2 [M+H]⁺.	
3	 (N-hydroxy-4-(4-(4-((4-metoxypheynl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ11,01 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,47-7,43 (m, 6H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 4H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 483,2 [M+H]⁺.	

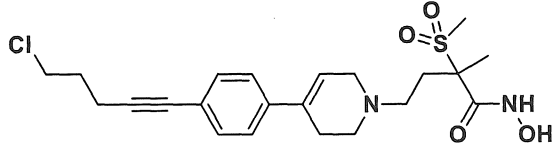
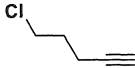
Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
4	 (4-(4-(4-(cyclopropylethynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,01 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 7,36-7,35 (m, 2H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 4H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,86-0,82 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 2H). MS (ESI, m/z): 417,1 [M+H]⁺.	
5	 (N-hydroxy-4-(4-(4-(4-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,03 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,34-7,33 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,80-2,74 (m, 4H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), MS (ESI, m/z): 421,2 [M+H]⁺.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
6	 (4-(4-(4-(hex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ11,00 (bs, 1H), 9,08 (bs, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,29-7,28 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,34-3,31 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 5H), 2,60-2,35 (m, 2H), 2,48-2,06 (m, 6H), 1,48-1,29 (m, 7H), 0,97-0,88 (m, 3H). MS (ESI, m/z): 433,2 [M+H]⁺.	
7	 (4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ11,03 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 4H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,46 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 434,2 [M+H]⁺.	

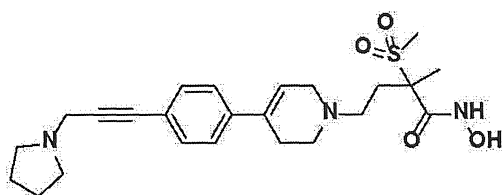
Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
8	(N-hydroxy-4-(4-(4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,03 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,43 (d, <i>J</i>=7,8Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i>=9,0Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,46 (d, <i>J</i>=5,4Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 4H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,37 (d, <i>J</i>=6,0Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 421,10 [M+H]⁺.	
9	(4-(4-(4-(cyclopentyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,03 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H), 7,39 (d, <i>J</i>=8Hz, 2H), 7,31 (d, <i>J</i>=8,8Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 4H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), MS (ESI, m/z): 445,1 [M+H]⁺.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
10	(4-(4-(4-(cyclohexyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,01 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 7,37 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,29 (d, J=7,8Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,10-3,01 (m, 5H), 2,66-2,54 (m, 3H), 2,46-2,39 (m, 5H), 2,31-2,28 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 3H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 5H), 1,33-1,28 (m, 3H). MS (ESI, m/z): 459,2 [M+H]⁺.	
11	(N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamidit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,01 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,51-2,49 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 3H), 2,36 (t, J=6,9Hz, 2H), 2,31-2,28 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 0,96 (t, J=7,8 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 419,1 [M+H]⁺.	

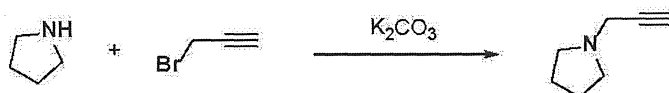
Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
12	 (4-(4-(4-(3-cyclohexylprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,01 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,18-3,03 (m, 5H), 2,65-2,48 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,32-2,31 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 6H), 1,59-1,40 (m, 4H), 1,24-1,18 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 2H). MS (ESI, m/z): 473,2 [M+H]⁺.	
13	 (N-hydroxy-2-methyl-4-(4-(4-(4-methylpent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(methylsulfonyl)butanamid)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ; 11,01 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,09-3,04 (m, 5H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,31-2,98 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,23-1,21 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 6H). MS (ESI, m/z): 433,2 [M+H]⁺.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
14	 (4-(4-(4-(5-chloropent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,0 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,78 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,68-2,56 (m, 4H), 2,46-2,40 (m, 5H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI, <i>m/z</i>): 453,2 [M+H]⁺.	

Ví dụ 15: Tổng hợp N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamidit



Bước 1: Tổng hợp 1-(prop-2-yn-1-yl)pyrrolidin



Dung dịch pyrrolidin (1,5 ml, 1 eq) trong toluen (30 ml) được bổ sung K₂CO₃ (4,97 g, 2 eq) và 3-bromprop-1-yn (2,4 ml, 1,5 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng và được lọc, và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (0,32 g, 16%).

MS (ESI, m/z): 110,1 [M+H]⁺.

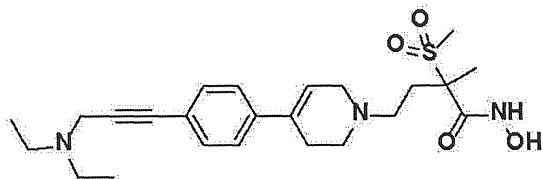
Bước 2: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-(pyrrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng 1-(prop-2-yn-1-yl)pyrrolidin.

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,03 (bs, 1H), 9,14 (bs, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,18-3,04 (m, 5H), 2,70-2,56 (m, 6H), 2,48-2,41 (m, 4H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 4H), 1,46 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 460,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 16: Tổng hợp 4-(4-(4-(3-(diethylamin)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp N,N-diethylprop-2-yn-1-amin



Dung dịch diethylamin (0,46 ml, 1 eq) trong toluen (10 ml) được bổ sung K₂CO₃ (1,23 g, 2 eq) và 3-bromprop-1-yn (0,56 ml, 1,5 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng và được lọc, và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (0,46 g, 94%).

MS (ESI, m/z): 112,1 [M+H]⁺.

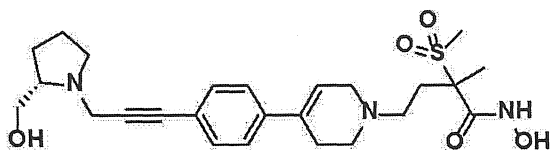
Bước 2: Tổng hợp 4-(4-(4-(3-(diethylamin)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng N,N-diethylprop-2-yn-1-amin.

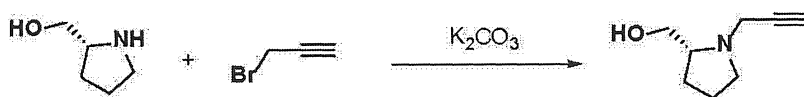
^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 11,02 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,32-3,08 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 6H), 2,74-2,58 (m, 5H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,11-0,96 (m, 6H).

MS (ESI, m/z): 462,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 17: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(3-((S)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp (R)-(1-(prop-2-yn-1-yl)pyrrolidin-2-yl)metanol



Dung dịch 3-bromprop-1-yn (3 g, 1 eq) trong toluen (30 ml) được bổ sung (R)-pyrrolidin-2-ylmetanol (3,73 ml, 1,5 eq) và K_2CO_3 (6,97 g, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (2 g, 57%).

^1H NMR (600MHz, CDCl_3 - d_1): δ 3,65-3,51 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,20-2,19 (m, 1H), 1,93-1,72 (m, 4H).

Bước 2: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(3-((S)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

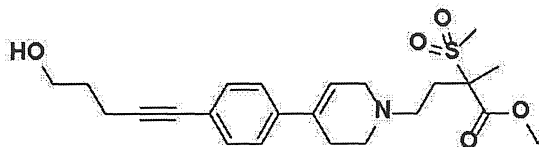
Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng (R)-(1-(prop-2-yn-1-yl)pyrrolidin-2-yl)metanol.

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 11,04 (bs, 1H), 9,21 (bs, 1H), 7,48-7,40 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 4H), 3,09-3,08 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,69-2,58 (m, 4H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 6H), 1,49 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 490,2[M+H] $^+$.

Ví dụ 18: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

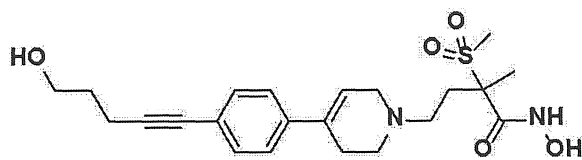
Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(4-(4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat



Dung dịch metyl 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 2) (2 g, 1 eq) trong hỗn hợp THF (20 ml)/toluen (20 ml) được bổ sung CuI (79,8 mg, 0,1 eq), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (295 mg, 0,1 eq), Et $_3$ N (1,75 ml, 3 eq) và pent-4-yn-1-ol (705 mg, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1,5 g, 83%).

^1H NMR (600MHz, CDCl $_3$ - d_1); δ 7,33-7,32 (m, 2H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,53 (t, J =7,2 Hz, 3H), 2,38 (t, J =6,0 Hz, 3H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,64 (s, 3H).

Bước 2 - 4: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

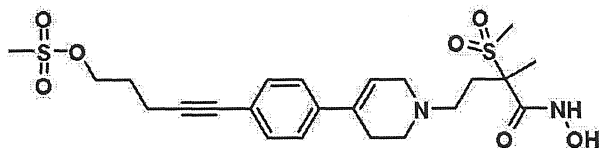


Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ methyl 4-(4-(4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanoat.

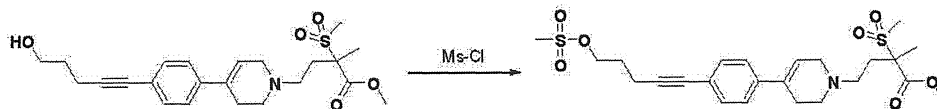
^1H NMR (600MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$); δ 11,04 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,52 (bs, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 4H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 4H), 1,46 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 435,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 19: Tổng hợp 5-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-methyl-3-(methylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl metansulfonat



Bước 1: Tổng hợp methyl 2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(5-((methylsulfonyl)oxy)pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat



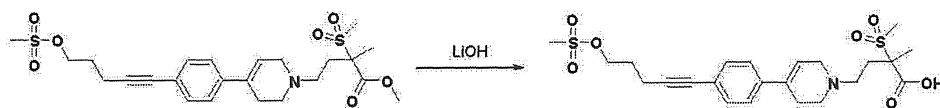
Dung dịch methyl 4-(4-(4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanoat (1,5 g, 1 eq) trong diclometan (17,3 ml) được bổ sung Et_3N (0,964 ml, 2 eq) và metansulfonyl clorua (0,793 ml, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và được chiết

bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (0,9 g, 51%).

^1H NMR (600MHz, CDCl_3); δ : 7,34-7,32 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,40 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,72-3,70 (m, 3H), 3,13 (s, 6H), 3,06 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 3H), 2,05-2,01 (m, 3H), 1,71-1,62 (m, 4H).

MS (ESI, m/z): 512,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

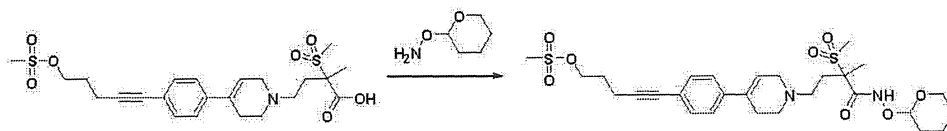
Bước 2: Tổng hợp axit 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(5-((metylsulfonyl)oxy)pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoic



Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 từ methyl 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(5-((metylsulfonyl)oxy)pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat.

MS (ESI, m/z): 498,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Tổng hợp 5-(4-(1-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxo-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)amin)butyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl metansulfonat



Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 3 từ axit 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(5-((metylsulfonyl)oxy)pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoic.

MS (ESI, m/z): 597,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: Tổng hợp 5-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl metansulfonat

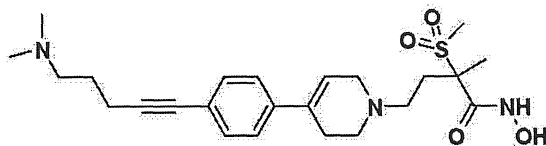


Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 5-(4-(1-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxo-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)amin)butyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl metansulfonat.

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 11,01 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,47-7,32 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10-3,09 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,54-2,94 (m, 8H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 513,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20: Tổng hợp 4-(4-(4-(5-(dimetylamin)pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



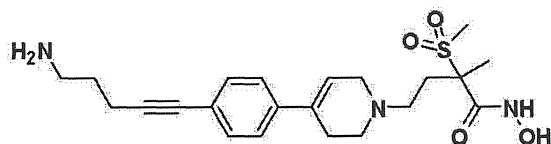
Dung dịch 5-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl metansulfonat (Ví dụ 19) (120 mg, 1 eq) trong THF (3 ml) được bổ sung dimetylamin (1M trong THF, 7 ml, 30 eq). Hỗn hợp được khuấy hồi lưu trong 4 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (38 mg, 35%).

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 10,6 (bs, 1H), 9,2 (bs, 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,31-7,30 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 6H), 2,32-2,26 (m, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,66-

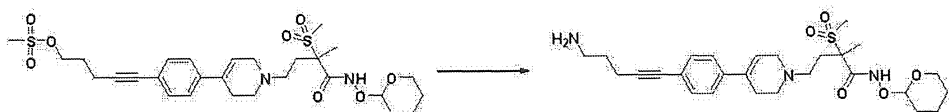
1,61 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 462,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 21: Tổng hợp 4-(4-(4-(5-aminpent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp 4-(4-(4-(5-aminpent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit



Dung dịch 5-(4-(1-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxo-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)amin)butyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl metansulfonat (Ví dụ 19, bước 3) (200 mg, 1 eq) trong 1,4-dioxan (0,67 ml) được bổ sung amoniac (0,5 M trong 1,4-dioxan, 6,7 ml, 10 eq). Hỗn hợp được khuấy hồi lưu trong 12 giờ và được làm mát về nhiệt độ phòng, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (80 mg, 46%).

MS (ESI, m/z): 518,3 [M+H]⁺.

Bước 2: Tổng hợp 4-(4-(4-(5-aminpent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

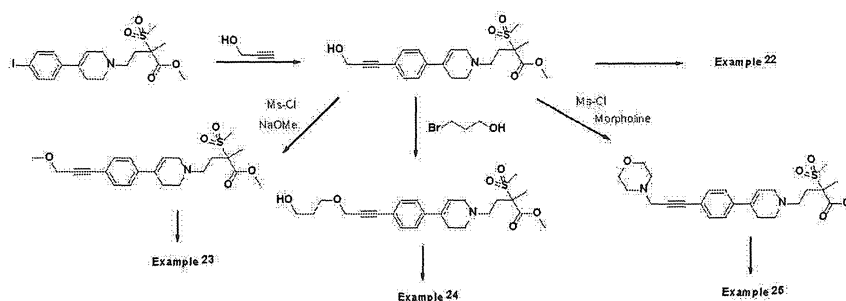


Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 từ 4-(4-(4-(5-aminpent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit.

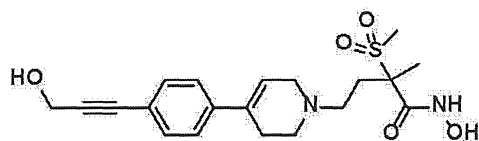
^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ : 7,38-7,36 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,09-3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,82 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,45-2,42 (m, 6H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 3H), 1,44 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 22 - 25



Ví dụ 22: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat



Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 sử dụng prop-2-yn-1-ol.

^1H NMR (600MHz, CDCl_3 - d_1) δ : 7,38-7,36 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 5H), 2,68-2,56 (m, 4H), 1,70-1,64 (m, 4H).

MS (ESI, m/z): 406,1[M+H]⁺.

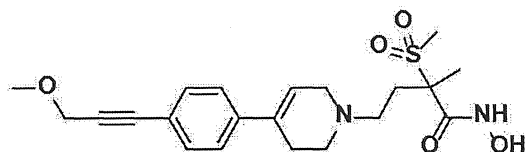
Bước 2 - 4: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ metyl 4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat.

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ11,00 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,40-7,35 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,86-2,85 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 4H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,59 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 407,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 23: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(4-(4-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

Dung dịch metyl 4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (Ví dụ 22, bước 1) (500 mg, 1 eq) trong diclometan (10 ml) được bổ sung Et₃N (0,34 ml, 2 eq) và metansulfonyl clorua (0,19 ml, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Natri metoxit (dung dịch 25% trong MeOH, 1,06 g, 4 eq) được bổ sung và được khuấy trong 3 giờ ở 60°C. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được chiết bằng diclometan và nước. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (250 mg, 48%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,42-7,41 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,90-3,79 (m, 3H), 3,48-3,42 (m, 4H), 3,14-3,08 (m, 5H), 2,70-2,62 (m, 3H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,64-1,52 (m, 4H).

MS (ESI, m/z): 420,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

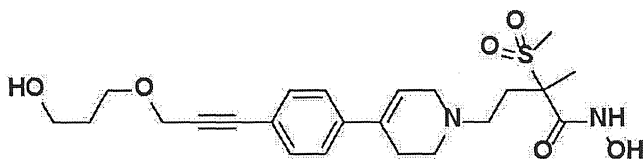
Bước 2: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ metyl 4-(4-(4-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat.

^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6); δ 10,99 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,42-7,38 (m, 4H), 6,21 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 3H), 3,10-3,04 (m, 5H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,22-1,20 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 24: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(3-(3-hydroxypropoxy)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(4-(4-(3-(3-hydroxypropoxy)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

Dung dịch metyl 4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (Ví dụ 22, bước 1) (280 mg, 1 eq) trong DMF (15 ml) được bổ sung NaH (47 mg, 1,7 eq, 60 wt%) và 3-bromopropan-1-ol (125 mg, 1,3 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng và được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để

thu được hợp chất mong muốn (130 g, 51%).

MS (ESI, m/z): 464,1 [M+H]⁺.

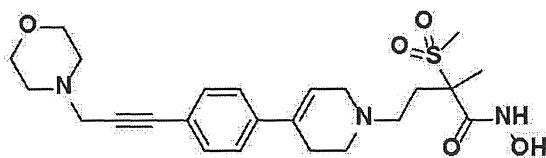
Bước 2: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(3-(3-hydroxypropoxy)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ metyl 4-(4-(4-(3-(3-hydroxypropoxy)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat.

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,03 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H), 7,45-7,39 (m, 4H), 6,23 (s, 1H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,42-1,35 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 465,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 25: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp metyl 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat

Dung dịch metyl 4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (Ví dụ 22, bước 1) (500 mg, 1 eq) trong diclometan (10 ml) được bổ sung Et₃N (0,34 ml, 2 eq) và metansulfonyl clorua (0,19 ml, 2 eq), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Morpholin (0,22 ml, 2 eq) được bổ sung và được khuấy trong 3 giờ ở 60°C. Hỗn hợp được làm mát về nhiệt độ phòng và được chiết bằng diclometan và nước.

Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (450 mg, 77%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,38-7,36 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,78-3,74 (m, 6H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,72-2,62 (m, 6H), 2,58-2,48 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 4H).

MS (ESI, m/z): 475,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

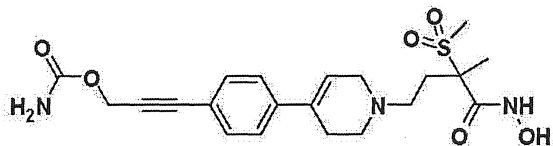
Bước 2: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ metyl 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat.

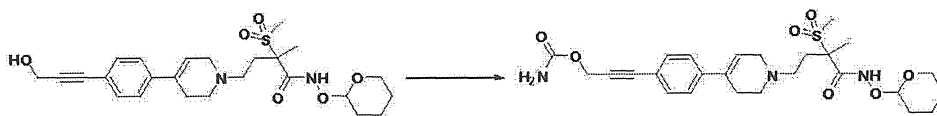
^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6); δ 11,00 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,64-2,52 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 5H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 476,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 26: Tổng hợp 3-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)prop-2-yn-1-yl carbamat



Bước 1: Tổng hợp 3-(4-(1-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxo-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)amin)butyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)prop-2-yn-1-yl carbamat



Dung dịch 4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamidit (200 mg, 1 eq) trong THF (10 ml) được bổ sung CDI (500 mg, 8 eq) và Et₃N (0,16 ml, 3 eq), và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. NH₄OH (0,15 ml, 10 eq) được bổ sung và được khuấy trong 2 giờ ở 0°C. Hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (50 mg, 23%).

Bước 2: Tổng hợp 3-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-methyl-3-(methylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)prop-2-yn-1-yl carbamat

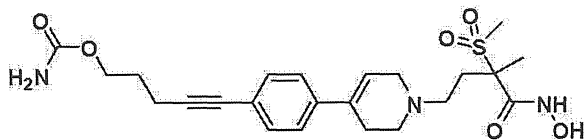


Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 sử dụng 3-(4-(1-(3-methyl-3-(methylsulfonyl)-4-oxo-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)amin)butyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)prop-2-yn-1-yl carbamat.

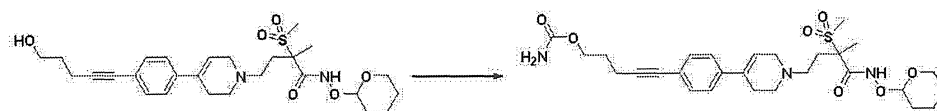
¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,01 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 7,44-7,37 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,10-3,88 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 450,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 27: Tổng hợp 5-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-methyl-3-(methylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl carbamat



Bước 1: Tổng hợp 5-(4-(1-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxo-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)amin)butyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl carbamat



Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 26, bước 1 sử dụng 4-(4-(4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit.

Bước 2: Tổng hợp 5-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl carbamat

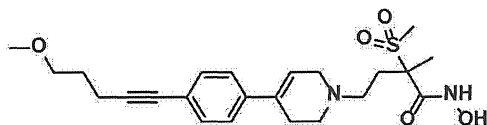


Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 4 sử dụng của 5-(4-(1-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxo-4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)amin)butyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl carbamat

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 11,01 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,98-3,97 (m, 2H), 3,09-3,04 (m, 5H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,23-1,21 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 478,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 28: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(5-metoxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

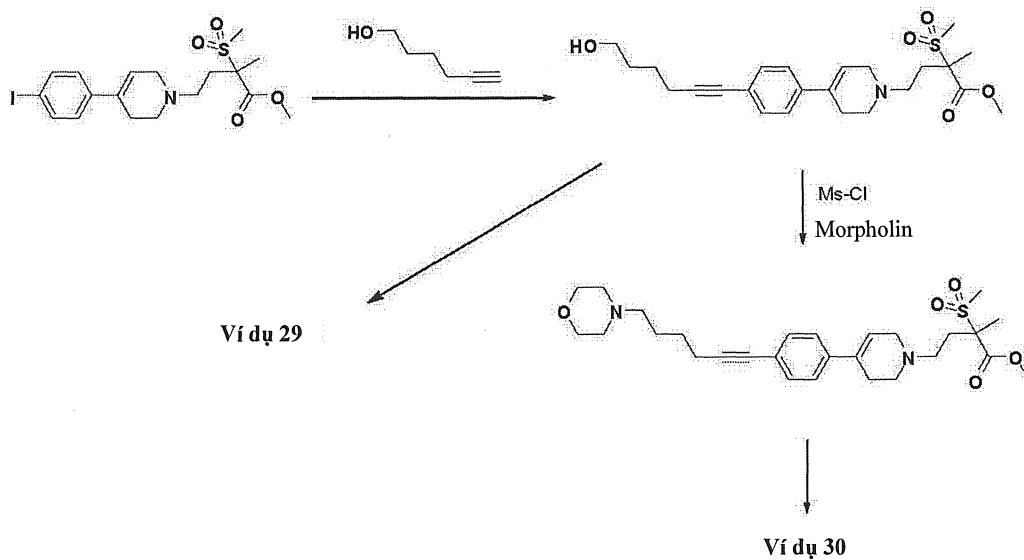


Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 23 từ methyl 4-(4-(4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (Ví dụ 18, bước 1).

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,02 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,75-3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,45-2,28 (m, 6H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).

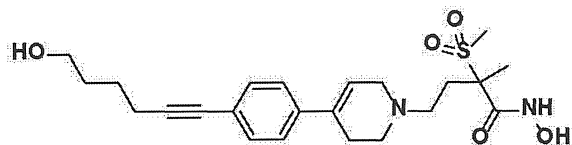
MS (ESI, m/z): 449,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 29 - 30



Ví dụ 29: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(4-(4-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 1 sử dụng hex-5-yn-1-ol.

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,33-7,31 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 3,72-3,62 (m, 5H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,52-2,40 (m, 5H), 1,78-1,65 (m, 6H), 1,63 (s, 3H).

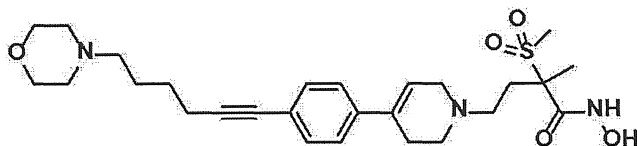
Bước 2 - 4: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(4-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ metyl 4-(4-(4-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat.

^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6); δ 11,04 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,43-4,28 (m, 2H), 3,40-3,5 (m, 4H), 3,09-3,05 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,6-2,58 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,41-1,38 (m, 4H).

MS (ESI, m/z): 449,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 30: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(6-morpholinohex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit

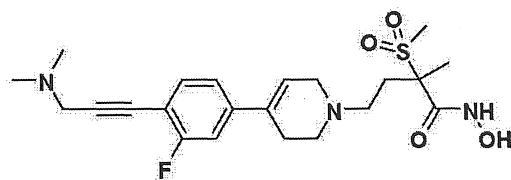


Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 25 sử dụng methyl 4-(4-(4-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanoat (Ví dụ 29, bước 1).

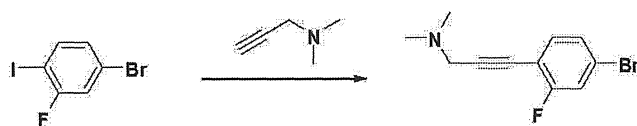
^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 11,06 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,62-3,56 (m, 4H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 5H), 2,40-2,28 (m, 6H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 4H), 1,48 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 518,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 31: Tổng hợp 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp 3-(4-brom-2-flophenyl)-N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin

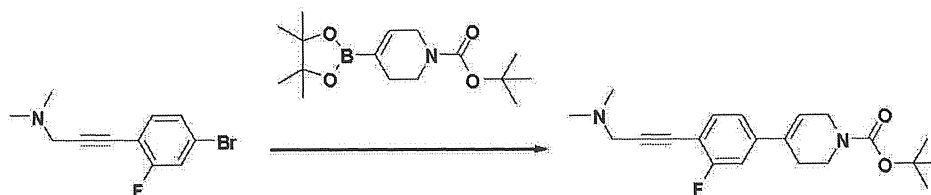


Dung dịch 4-brom-2-flo-1-iodobenzen (3 g, 1 eq) trong hỗn hợp THF (10 ml)/toluen(10 ml) được bổ sung CuI (0,19 g, 0,1 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,7 g, 0,1 eq), Et_3N (4,2 ml, 3 eq) và N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin (1,61 ml, 1,5 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1,87 g, 73%).

^1H NMR (600MHz, CDCl_3 - d_1); δ 7,29-7,22 (m, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,36 (s, 6H).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-

flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat

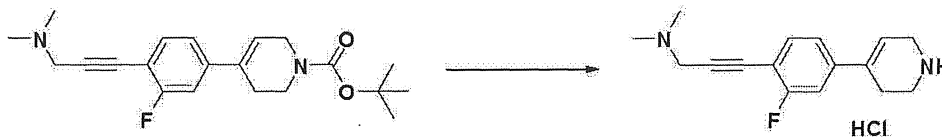


Dung dịch 3-(4-brom-2-flophenyl)-N,N-dimethylprop-2-yn-1-amin (1,87 g, 1 eq) trong hỗn hợp 1,4-dioxan (16 ml)/nước (4 ml) được bổ sung Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,51 g, 0,1 eq), K₂CO₃ (3,03 g, 3 eq), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (2,71 g, 1,2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 110°C và được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (2 g, 76%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁): δ7,36 (t, *J*=7,2Hz, 1H), 7,25-7,07 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,58 (s, 9H).

MS (ESI, *m/z*): 359,2 [M+H]⁺.

Bước 3: Tổng hợp 3-(2-flo-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)-N,N-dimethylprop-2-yn-1-amin hydroclorua

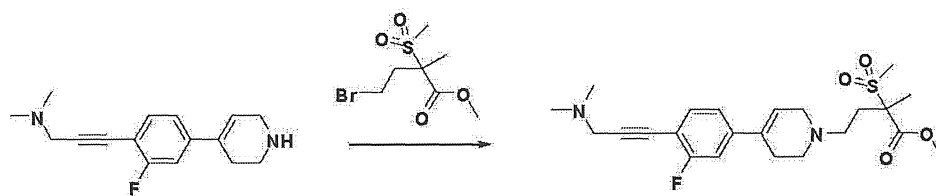


Dung dịch tert-butyl 4-(4-(3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (2 g, 1 eq) trong MeOH (16 ml) được bổ sung axetyl clorua (3,97 ml, 10 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở 60°C và được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn (1,6 g, 97%).

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 11,52 (bs, 1H), 9,56 (bs, 2H), 7,61 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,48, (dd, $J=11,4\text{Hz}$, 1,8Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=8,4\text{Hz}$, 1,8Hz, 1H), 6,39 (bs, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,68-2,64 (m, 2H).

MS (ESI, m/z): 259,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: Tổng hợp metyl 4-(4-(4-(3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

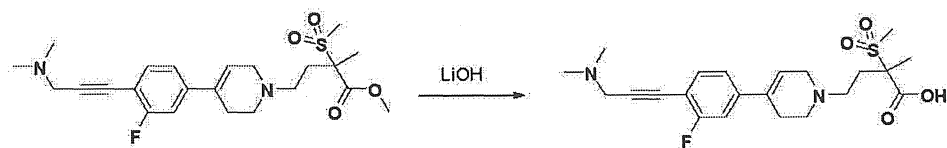


Dung dịch 3-(2-flo-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin hydroclorua (600 mg, 1 eq) trong DMF (10 ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,42 ml, 4 eq) và metyl 4-brom-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 1) (778 mg, 1,4 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở 60°C , được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (280 mg, 28%).

^1H NMR (600MHz, CDCl_3 - d_1): δ 7,35 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,11 (bs, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,79-2,75 (1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).

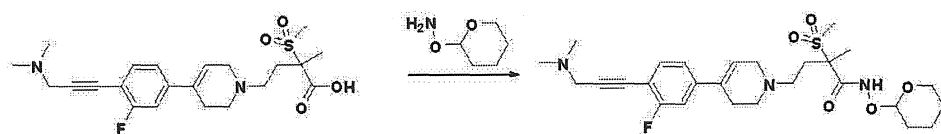
MS (ESI, m/z): 451,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 5: Tổng hợp axit 4-(4-(4-(3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoic



Dung dịch methyl 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-fluorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanoat (230 mg, 1 eq) trong hỗn hợp THF (8 ml)/MeOH (2 ml) được bổ sung dung dịch 2N-LiOH (0,77 ml, 3 eq), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được pha loãng với nước (10 ml) và được điều chỉnh pH về 4,0. Chất rắn kết tủa được lọc để tạo ra hợp chất mong muốn (200 mg, 90%). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm,

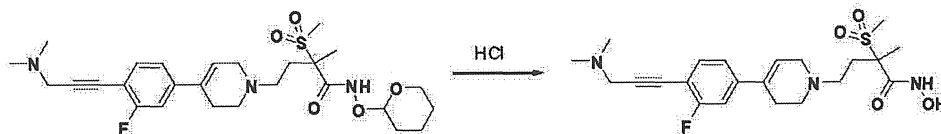
Bước 6: Tổng hợp 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-fluorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit



Dung dịch axit 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-fluorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanoic (200 mg, 1 eq) trong DMF (10 ml) được bổ sung HATU (244 mg, 1,4 eq), HOBT (98 mg, 1,4 eq), Et₃N (0,19 ml, 3 eq) và O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin hydroclorua (141 mg, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (166 mg, 68%).

MS (ESI, m/z): 536,2 [M+H]⁺.

Bước 7: 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-fluorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit

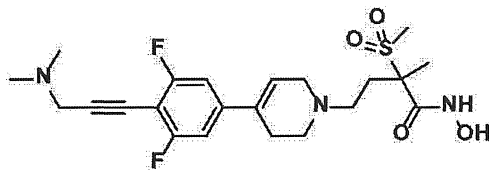


Dung dịch 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit (160 mg, 1 eq) trong MeOH (6 ml) được bổ sung dung dịch HCl trong MeOH (1,25N, 0,72 ml, 3 eq), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được pha loãng với nước (6 ml) và được điều chỉnh pH về 7,0. Nước được làm bay hơi và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (89 mg, 57%).

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 10,98 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,33-7,71 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,13-3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 4H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,44 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 452,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

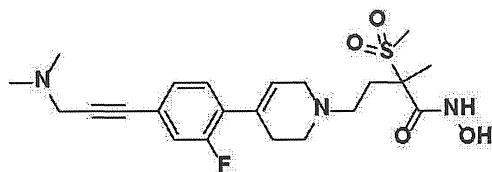
Ví dụ 32: Tổng hợp 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3,5-diflophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 31 sử dụng 5-brom-1,3-diflo-2-iodobenzen làm nguyên liệu khởi đầu.

MS (ESI, m/z): 470,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

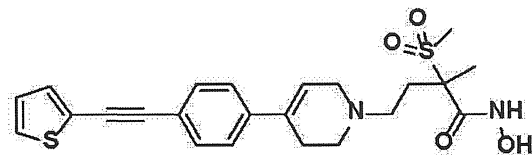
Ví dụ 33: Tổng hợp 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-2-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 31 sử dụng 1-brom-2-flo-4-iodobenzen làm nguyên liệu khởi đầu.

MS (ESI, m/z): 452,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 34: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(thiophen-2-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4-(4-(4-(thiophen-2-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit

Dung dịch 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit (chất trung gian 3) (220 mg, 1 eq) trong THF (4 ml)/ toluen(4 ml) được bổ sung CuI (7,5 mg, 0,1 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (27,4 mg, 0,1 eq), Et₃N (0,165 ml, 3 eq) và 2-etylnylthiophen (64 mg, 1,5 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (60 mg, 28%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ 7,67-7,64 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 3,43-3,29 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,72-2,65 (m, 4H), 1,80-1,57 (m, 7H), 1,52-1,45 (s, 2 H),).

MS (ESI, m/z): 543,2 [M+H]⁺.

Bước 2: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(thiophen-2-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit

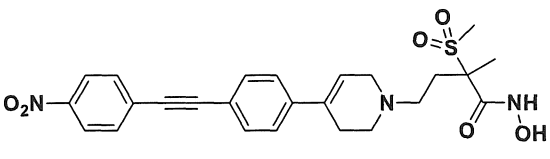
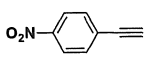
Dung dịch 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4-(4-(4-(thiophen-2-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit (60 mg, 1 eq) trong MeOH (2 ml) được bổ sung dung dịch HCl trong MeOH (1,25N, 0,27 ml, 3 eq), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp, Cặn được pha loãng với nước (4 ml) và được điều chỉnh pH về 7,0. Nước được làm bay hơi và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (7,7 mg, 15%).

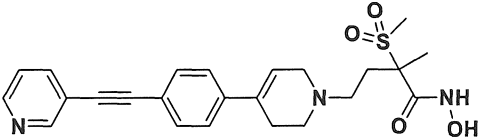
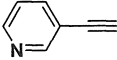
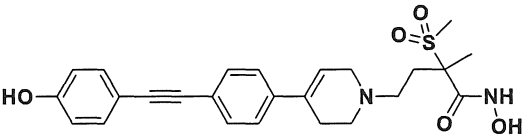
¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ 11,00 (bs, 1H), 9,08 (bs, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 4H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,46-2,31 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,23-1,20 (m, 2 H).

MS (ESI, m/z): 454,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 35-37

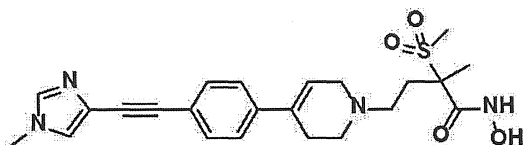
Axetylen đầu cuối được liệt kê trên bảng sau đây được sử dụng để tạo ra các hợp chất của Ví dụ 35-37 theo cách giống như ở Ví dụ 34.

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
35	 (N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-((4-nitrophenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit)	

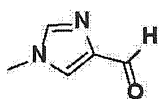
Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆); δ 11,01 (bs, 1H), 9,06 (bs, 1H), 8,25-8,23 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,11-3,98 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,63-2,58 (m, 4H), 2,44-2,32 (m, 4H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 498,2 [M+H] ⁺ .	
36	 (N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-3-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butan-1-amine) ¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ ; 11,01 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 8,75-8,74 (m, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,59-7,39 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,21-1,17 (m, 2H). MS (ESI, m/z): 454,2 [M+H] ⁺ .	
37	 (N-hydroxy-4-(4-(4-(4-hydroxyphenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butan-1-amine)	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆); δ11,02 (bs, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,07 (bs, 1H), 7,44-7,41 (m, 4H), 7,34-7,32 (m, 2H), 6,78-6,76 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,44-2,30 (m, 4H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 469,2 [M+H] ⁺ .	

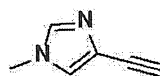
Ví dụ 38: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-4-(4-(4-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp 4-etylnyl-1-metyl-1H-imidazol



Chất phản ứng
Bestmann



Dung dịch 1-metyl-1H-imidazol-4-carbaldehit (2 g, 1 eq) trong MeOH (180 ml) được làm mát ở 0°C, K₂CO₃ (5,02 g, 2 eq) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (7,7 g, 2,2 eq) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 0°C, và được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1,2 g, 62%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ7,60 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,48

(s, 1H).

MS (ESI, m/z): 107,1 [M+H]⁺.

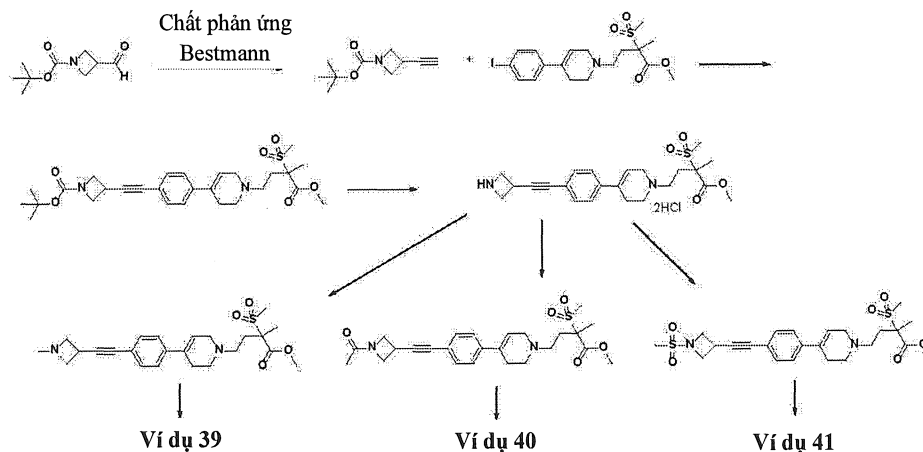
Bước 2: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-4-(4-(4-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1 (tổng hợp Hydroxamat) sử dụng 4-etynyl-1-metyl-1H-imidazol.

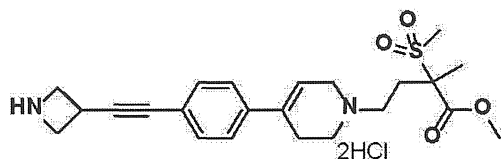
¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,02 (bs, 1H), 9,14 (bs, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,16-3,04 (m, 5H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 4H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 457,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 39-41



Quy trình sản xuất 4: Tổng hợp chất trung gian 4 {metyl 4-(4-(4-(azetidin-3-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat dihydroclorua}



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 3-etylnylazetidin-1-cacboxylat

Dung dịch tert-butyl 3-formylazetidin-1-cacboxylat (7 g, 1 eq) trong MeOH (378 ml) được làm mát ở 0°C, K₂CO₃ (10,5 g, 2 eq), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (15,8 g, 2,2 eq) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 0°C, và được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (5,95 g, 87%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ4,10-4,07 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,26-2,25 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 3-((4-(1-(4-methoxy-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)etynyl)azetidin-1-cacboxylat

Dung dịch metyl 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 2) (7 g, 1 eq) trong hỗn hợp THF (30 ml)/toluen (30 ml) được bổ sung CuI (0,28 g, 0,1 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,03 g, 0,1 eq), Et₃N (6,18 ml, 3 eq) và tert-butyl 3-etylnylazetidin-1-cacboxylat (3,99 g, 1,5 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (5 g, 64%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ7,35-7,25 (m, 4H), 6,07 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,02-4,00 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,77-2,49 (m, 8H), 1,63 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

MS (ESI, m/z): 531,3 [M+H]⁺.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(4-(4-(azetidin-3-yletynyl)phenyl)-3,6-

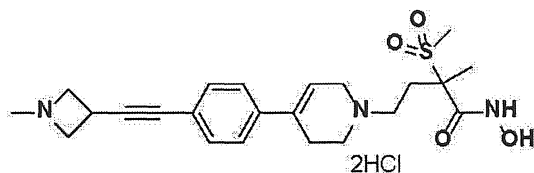
dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat dihydroclorua

Dung dịch tert-butyl 3-((4-(1-(4-metoxo-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)etynyl)azetidin-1-cacboxylat (5 g, 1 eq) trong diclometan (100 ml) được bổ sung dung dịch HCl (4N trong xyclopentyl metyl ete, 24 ml, 10 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Rồi sau đó, dung môi được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn (4,2 g, 89%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$); δ 7,50-7,45 (m, 4H), 6,21 (s, 1H), 4,36-4,34 (m, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 5H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,41-3,39 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,71-2,49 (m, 2H), 1,70 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 39: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-4-(4-(4-((1-metylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(metylsulfonyl)butanamit dihydroclorua



Bước 1: Tổng hợp metyl 2-metyl-4-(4-(4-((1-metylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(metylsulfonyl)butanoat

Dung dịch metyl 4-(4-(4-(azetidin-3-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat dihydroclorua (chất trung gian 4) (1,5 g, 1 eq) trong diclometan (30 ml) được bổ sung formaldehit (37 wt%, 0,89 ml, 4 eq) và natri triaxetoxymetoborohydrat (2,53 g, 4 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa NaHCO_3 , được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (0,9 g, 68%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,34-7,32 (m, 2H), 7,29-7,28 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 3H), 3,02-2,99 (m, 4H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 4H), 2,47-2,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,97-1,96 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 445,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

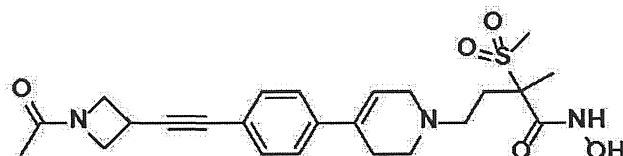
Bước 2-4: N-hydroxy-2-metyl-4-(4-(4-((1-metylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2-4 (tổng hợp Hydroxamat) từ metyl 2-metyl-4-(4-(4-((1-metylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(metylsulfonyl)butanoat.

^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6); δ 11,22-11,04 (m, 3H), 9,35 (bs, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,38-4,00 (m, 4H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,08-2,82 (m, 5H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,51 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 446,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 40: Tổng hợp 4-(4-(4-((1-axetylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(4-(4-((1-axetylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

Dung dịch metyl 4-(4-(4-(azetidin-3-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat dihydroclorua (chất trung gian 4) (800

mg, 1 eq) trong diclometan (15 ml) được bổ sung Et₃N (0,89 ml, 4 eq) và axetyl clorua (0,17 ml, 1,5 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 0°C, và được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (560 mg, 75%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ7,35-7,32 (m, 4H), 6,06 (s, 1H), 4,41-4,29 (m, 2H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,87-3,61 (m, 7H), 3,14-3,07 (m, 5H), 2,77-2,59 (m, 4H), 2,04-2,03 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 473,2 [M+H]⁺.

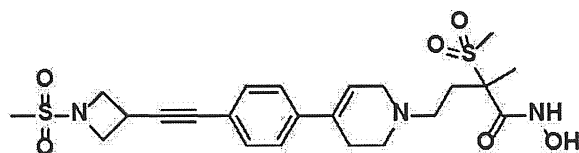
Bước 2 - 4: Tổng hợp 4-(4-(4-((1-axetylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ metyl 4-(4-(4-((1-axetylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat.

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ11,0 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,41-4,38 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,15-3,14 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 4H), 2,32-2,30 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 474,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 41: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-((1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp metyl 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-((1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat

Dung dịch methyl 4-(4-(4-(azetidin-3-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(metylsulfonyl)butanoat dihydroclorua (chất trung gian 4) (600 mg, 1 eq) trong DMF (15 ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,83 ml, 4 eq) và metansulfonyl clorua (0,14 ml, 1,5 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 0°C, và được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (220 mg, 36%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,37-7,36 (m, 2H), 7,31-7,30 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,19-4,02 (m, 6H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,13-3,02 (m, 5H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 509,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

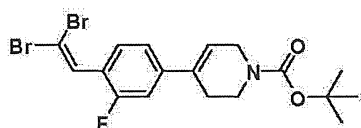
Bước 2 - 4: Tổng hợp N-hydroxy-2-methyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-((1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ methyl 2-methyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-((1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat.

^1H NMR (600MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$); δ 7,41-7,36 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 4H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

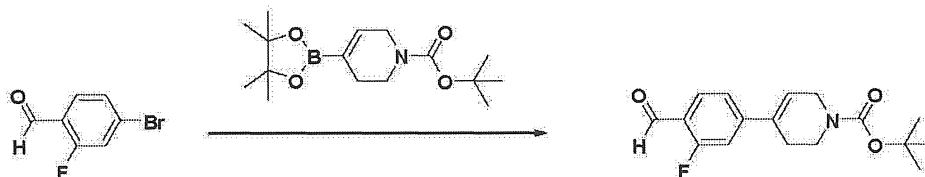
MS (ESI, m/z): 510,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Quy trình sản xuất 5: Tổng hợp chất trung gian 5 {tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromvinyl)-3-fluorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat}



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(3-fluoro-4-formylphenyl)-3,6-dihydropyridin-

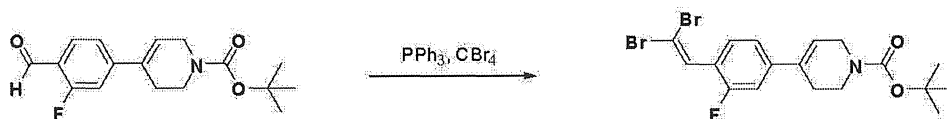
1(2H)-cacboxylat



Dung dịch 4-brom-2-flobenzaldehyt (6 g, 1 eq) trong hỗn hợp 1,4-dioxan (100 ml)/ nước (20 ml) được bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,07 g, 0,1 eq), K_2CO_3 (12,25 g, 3 eq) và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (10,97 g, 1,2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 110°C , được làm mát xuống nhiệt độ phòng và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (7,8 g, 86%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 10,32 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,24 (bs, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromvinyl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat

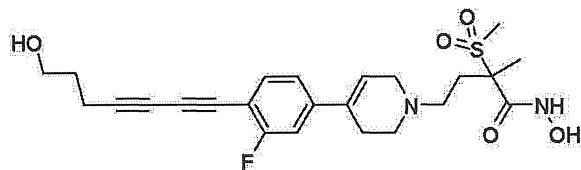


Dung dịch tert-butyl 4-(3-flo-4-formylphenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (3 g, 1 eq) trong diclometan (50 ml) được bổ sung carbon tetrabromua (4,89 g, 1,5 eq) và triphenylphosphin (7,73 g, 3 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 0°C , và được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (4,13 g, 91%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,78-7,76 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18-7,16

(m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,11 (bs, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ 42: Tổng hợp 4-(4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromovinyl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (chất trung gian 5) (2,29 g, 1 eq) trong DMF được bổ sung Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,35 g, 0,1 eq), triphenylphosphin (0,13 g, 0,1 eq), Et₃N (2,1 ml, 3 eq) và pent-4-yn-1-ol (0,93 ml, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 80°C, được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (790 mg, 42%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ7,41-7,38 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,07-7,06 (m, 1H), 6,10 (bs, 1H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,78 (t, J=6Hz, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,52 (t, J=6,6Hz, 2H), 2,49-2,45 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Bước 2: Tổng hợp 7-(2-flo-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)hepta-4,6-diyn-1-ol hydroclorua



Dung dịch tert-butyl 4-(3-fluoro-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyne-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (790 mg, 1 eq) trong MeOH được bổ sung HCl đậm đặc (1,7 ml, 10 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 110°C, được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong MeOH (2 ml) và được rót vào diethyl ete (50 ml). Chất rắn kết tủa được lọc để tạo ra hợp chất mong muốn (576 mg, 87%).

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 9,34 (bs, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,47 (t, $J=5,4\text{Hz}$, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H).

Bước 3: Tổng hợp methyl 4-(4-(3-fluoro-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyne-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanoat



Dung dịch 7-(2-fluoro-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)hepta-4,6-diyne-1-ol hydroclorua (570 mg, 1 eq) trong DMF (12 ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,93 ml, 3 eq) và methyl 4-brom-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 1) (584 mg, 1,2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở 60°C, được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (230 mg, 27%).

^1H NMR (600MHz, CDCl_3 - d_1); δ 7,39-7,37 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,78 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,04-3,01 (1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 4H), 2,51 (t, $J=6,6\text{Hz}$, 2H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,00-1,98 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,63 (s, 3H).

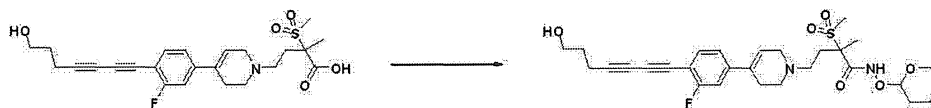
Bước 4: Tổng hợp axit 4-(4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoic



Dung dịch methyl 4-(4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (230 mg, 1 eq) trong hỗn hợp THF (8 ml)/MeOH (2 ml) được bổ sung dung dịch 2N-LiOH (0,73 ml, 3 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được pha loãng với nước (10 ml) và được điều chỉnh pH về 4,0. Chất rắn kết tủa được lọc để tạo ra hợp chất mong muốn (119 mg, 53%). Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI, m/z): 462,1 [M+H]⁺.

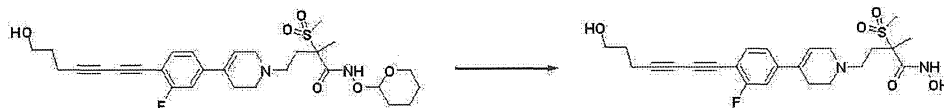
Bước 5: Tổng hợp 4-(4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit



Dung dịch axit 4-(4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoic (119 mg, 1 eq) trong DMF (10 ml) được bổ sung HATU (137 mg, 1,4 eq), HOBT (55 mg, 1,4 eq), Et₃N (0,11 ml, 3 eq) và O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin hydroclorua (60 mg, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (127 mg, 88%).

MS (ESI, m/z): 561,2 [M+H]⁺.

Bước 6: Tổng hợp 4-(4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Dung dịch 4-(4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit (127 mg, 1 eq) trong MeOH (6 ml) được bổ sung dung dịch HCl trong MeOH (1,25N, 0,54 ml, 3 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được pha loãng với nước (6 ml) và được điều chỉnh pH về 7,0. Nước được làm bay hơi trong chân không và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (40 mg, 37%).

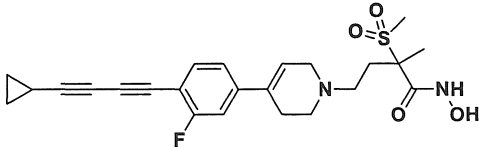
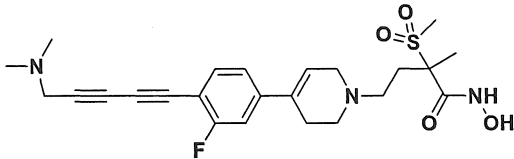
^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 10,99 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,35-3,33 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 4H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 477,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 43-45

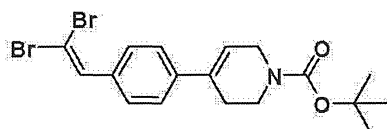
Axetylen đầu cuối được liệt kê trên bảng sau đây được sử dụng để tạo ra các hợp chất của Ví dụ 43-45 theo cách giống như ở Ví dụ 42.

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
43	(4-(4-(3-flo-4-(6-hydroxyhexa-1,3-diyn-1-	

	yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 10,99 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,65-2,29 (m, 10H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 463,2 [M+H]⁺.	
44	 (4-(4-(4-(cyclopropylbuta-1,3-diyne-1-yl)-3-fluorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 10,99 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 6H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 0,95-0,91 (m, 2H), 0,82-0,79 (m, 2H). MS (ESI, m/z): 463,2 [M+H]⁺. 	
45	 (4-(4-(4-(5-(dimethylamin)penta-1,3-diyne-1-yl)-3-fluorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit) 	

	flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit)	
	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆); δ 10,97 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,16-3,08 (2H), 3,04 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 476,2 [M+H] ⁺ .	

Quy trình sản xuất 6: Tổng hợp chất trung gian 6 {tert-butyl 4-(4-(2,2-dibromvinyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat}

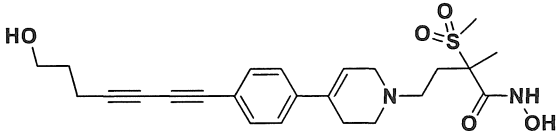
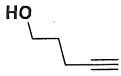
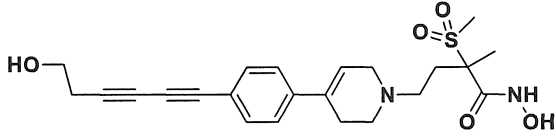
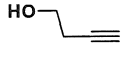


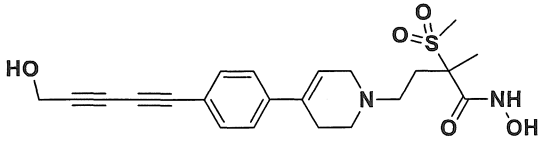
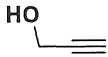
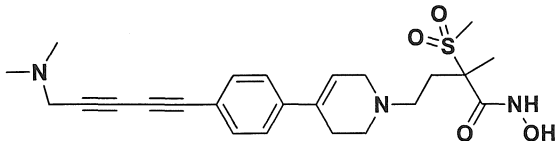
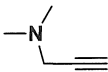
Hợp chất mong muốn được sản xuất theo cách được mô tả trong quy trình sản xuất 5 sử dụng 4-brombenzaldehyt.

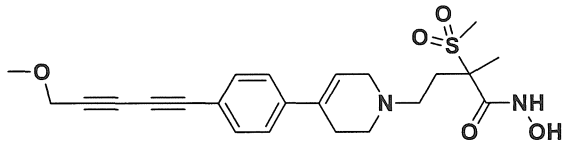
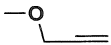
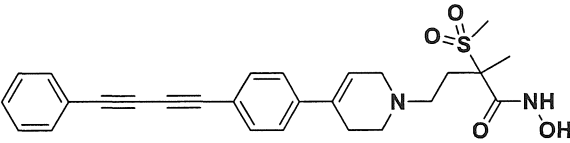
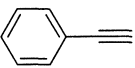
¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ 7,52 (d, *J*=9Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 6,09 (bs, 1H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,66- 3,61 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ví dụ 46-51

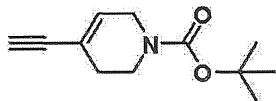
Chất trung gian 6 làm nguyên liệu khởi đầu và axetylen đầu cuối được liệt kê trên bảng sau đây được sử dụng để tạo ra các hợp chất của Ví dụ 46-51 theo cách giống như ở Ví dụ 42.

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
46	 (N-hydroxy-4-(4-(4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,01 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,49-7,43 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 5H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,47-2,30 (m, 6H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 431,0 [M+H]⁺.	
47	 (N-hydroxy-4-(4-(4-(6-hydroxyhexa-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,00 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,96 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,52 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,48-2,38 (m, 4H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 445,2 [M+H]⁺.	

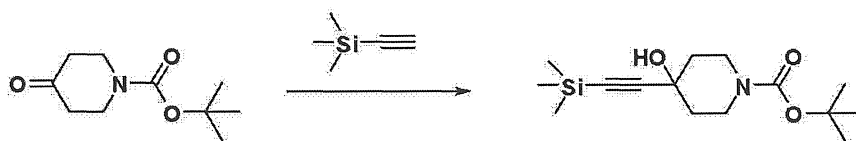
Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
48	 (N-hydroxy-4-(4-(4-(5-hydroxypenta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 10,99 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,45 (t, <i>J</i>=6,0 Hz, 1H), 4,23 (d, <i>J</i>=6,0 Hz, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 4H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI, <i>m/z</i>): 431,0 [M+H]⁺.	
49	 (4-(4-(4-(5-(dimetylamin)penta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,01 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H), 7,53-7,46 (m, 4H), 6,28 (s, 1H), 3,49-3,48 (m, 2H), 3,10-3,09 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,61-2,60 (m, 2H), 2,47-2,34 (m, 6H), 2,22 (s, 6H), 1,46 (s, 3H), MS (ESI, <i>m/z</i>): 458,2 [M+H]⁺.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axetylen đầu cuối
50	 (N-hydroxy-4-(4-(4-(5-methoxypenta-1,3-dien-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ; 11,02 (bs, 1H), 9,08 (bs, 1H), 7,54-7,47 (m, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 4H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 445,2 [M+H]⁺.	
51	 (N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamidit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 10,99 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,43-7,41 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 477,2 [M+H]⁺.	

Quy trình sản xuất 7: Tổng hợp chất trung gian 7 {tert-butyl 4-etynyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat}



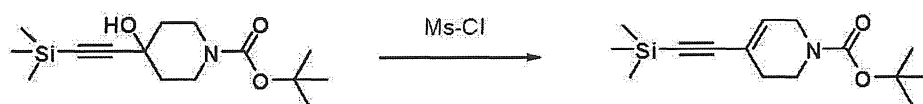
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-hydroxy-4-((trimetylsilyl)etynyl)piperidin-1-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-oxopiperidin-1-cacboxylat (20 g, 1 eq) trong THF (335 ml) được bổ sung n-BuLi (2,5M, 64 ml, 1,6 eq) ở -78°C . Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch etynyltrimetylsilan (14,8 g, 1,5 eq) trong THF (335 ml) được bổ sung từ từ ở -78°C và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được dùng phản ứng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (9 g, 30%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 3,82-3,76 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,08 (bs, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,16 (s, 9H).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((trimetylsilyl)etynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat

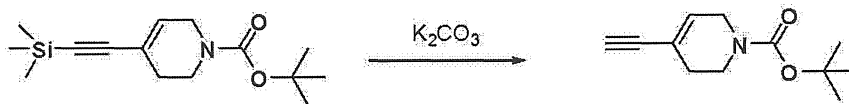


Dung dịch tert-butyl 4-hydroxy-4-((trimetylsilyl)etynyl)piperidin-1-cacboxylat (5,8 g, 1 eq) trong diclometan (195 ml) được bổ sung Et_3N (5,44 ml, 2 eq) và metansulfonyl clorua (3,04 ml, 2 eq) ở -10°C . Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ

được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (3,3 g, 61%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 6,04 (s, 1H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,17 (s, 9H).

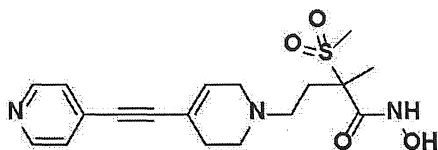
Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-etynyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat



Dung dịch tert-butyl 4-((trimetylsilyl)etynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (3,3 g, 1 eq) trong MeOH (100 ml) được bổ sung K_2CO_3 (2,45 g, 1,5 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (2,38 g, 97%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 6,08 (s, 1H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ví dụ 52: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(pyridin-4-yletynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(pyridin-4-yletynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat

Dung dịch tert-butyl 4-etynyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (chất trung gian 7) (900 mg, 1 eq) trong THF (10 ml) được bổ sung CuI (83 mg, 0,1 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (152 mg, 0,05 eq), Et₃N (2,4 ml, 4 eq) và 4-iodopyridin (890 mg, 1

eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ phòng, và được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (500 mg, 41%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 8,90-8,56 (m, 2H), 7,58-7,34 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Bước 2: Tổng hợp 4-((1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)etynyl)pyridin hydroclorua

Dung dịch tert-butyl 4-(pyridin-4-yletynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (500 mg, 1 eq) trong MeOH (10 ml) được bổ sung axetyl clorua (1,25 ml, 10 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 60°C, được làm mát xuống nhiệt độ phòng và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn (380 mg, 98%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$); δ 8,84-8,82 (m, 2H), 8,08-8,07 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H).

Bước 3: Tổng hợp methyl 2-methyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(pyridin-4-yletynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat

Dung dịch 4-((1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)etynyl)pyridin hydroclorua (380 mg, 1 eq) trong DMF (10 ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,2 ml, 4 eq) và methyl 4-brom-2-methyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 1) (940 mg, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở 60°C, được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (85 mg, 13%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 8,54-8,53 (m, 2H), 7,26-7,25 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,18-3,14 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,72-2,46 (m, 4H), 2,32-2,28 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,29-1,24 (m, 1H).

MS (ESI, m/z): 377,1 [M+H]⁺.

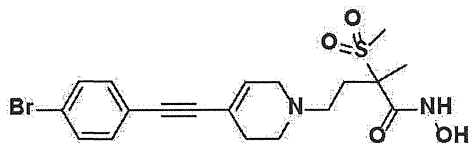
Bước 4 - 6: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(pyridin-4-yletynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ metyl 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(pyridin-4-yletynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat.

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ 10,93 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,36-2,18 (m, 3H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 378,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 53: Tổng hợp 4-(4-((4-bromphenyl)etynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

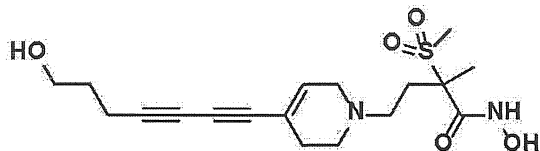


Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 52 sử dụng 1-brom-4-iodobenzen.

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ 10,94 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,55-7,54 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,06-2,98 (m, 5H), 2,58-2,43 (m, 4H), 2,32-2,16 (m, 3H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,48 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 454,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 54: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat

Dung dịch tert-butyl 4-etynyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (5 g, 1 eq) trong hỗn hợp MeOH (60 ml)/pyridin (60 ml) được bổ sung đồng (II) axetat (8,76 g, 2 eq) và pent-4-yn-1-ol (8,12 g, 4 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1,8 g, 26%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 6,12 (s, 1H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Bước 2: Tổng hợp 7-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)hepta-4,6-diyn-1-ol hydroclorua

Dung dịch tert-butyl 4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (1,8 g, 1 eq) trong MeOH (30 ml) được bổ sung axetyl clorua (4,42 ml, 10 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở 60°C, được làm mát xuống nhiệt độ phòng và được hòa tan trong dietyl ete. Chất rắn kết tủa được lọc để tạo ra hợp chất mong muốn (1 g, 71%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 6,17 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H).

Bước 3: Tổng hợp methyl 4-(4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

Dung dịch 7-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)hepta-4,6-diyn-1-ol hydroclorua

(900 mg, 1 eq) trong DMF (20 ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (2,79 ml, 4 eq) và methyl 4-brom-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 1) (2,18 g, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở 60°C, được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (300 mg, 19,8%).

MS (ESI, m/z): 382,2 [M+H]⁺.

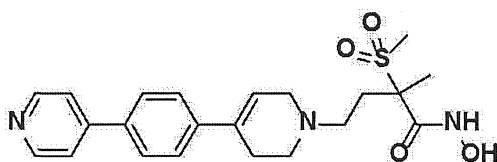
Bước 4 - 6: Tổng hợp N-hydroxy-4-(4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ methyl 4-(4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat.

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ 10,90 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,53 (t, J=5,4Hz, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,93-2,99 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 5H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,41 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 383,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 55: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp methyl 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat

Dung dịch methyl 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 2) (1,27 g, 1 eq) trong hỗn hợp 1,4-

dioxan (12 ml)/nước (3 ml) được bổ sung Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,21 g, 0,1 eq), K₂CO₃ (1,27 g, 3 eq) và pyridin-4-ylaxit boronic (0,75 g, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 110°C, được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (536 mg, 41%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁): δ 8,65 (d, *J*=6Hz, 2H), 7,61 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,51-7,49 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,84-2,82 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 6H), 2,04-2,02 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

MS (ESI, *m/z*): 429,1 [M+H]⁺.

Bước 2: Tổng hợp axit 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoic

Dung dịch methyl 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat (536 mg, 1 eq) trong hỗn hợp THF (8 ml)/MeOH (2 ml) được bổ sung dung dịch 2N-LiOH (1,88 ml, 3 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được pha loãng với nước (10 ml) và được điều chỉnh pH về 4,0. Chất rắn kết tủa được lọc để tạo ra hợp chất mong muốn (476 mg, 92%), sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI, *m/z*): 415,2 [M+H]⁺.

Bước 3: Tổng hợp 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit

Dung dịch axit 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoic (476 mg, 1 eq) trong DMF (10 ml) được bổ sung HATU (611 mg, 1,4 eq), HOBT (246 mg, 1,4 eq), Et₃N (0,48 ml, 3 eq) và O-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin hydroclorua (353 mg, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong

chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (400 mg, 68%).

MS (ESI, m/z): 514,3 [M+H]⁺.

Bước 4: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit

Dung dịch 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butanamit (400 mg, 1 eq) trong MeOH (10 ml) được bổ sung dung dịch HCl trong MeOH (1,25N, 1,87 ml, 3 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được pha loãng với nước (6 ml) và được điều chỉnh pH về 7,0. Nước được làm bay hơi trong chân không và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (91 mg, 27%).

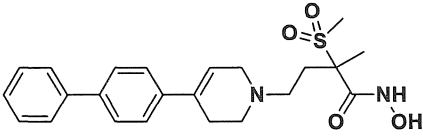
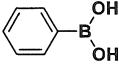
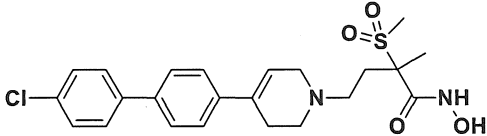
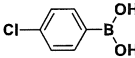
¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,02 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 8,59 (d, J=6Hz, 2H), 7,76 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,69 (dd, J=4,8Hz, 1,8Hz, 2H), 7,55 (d, J=7,8Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 4H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 3H).

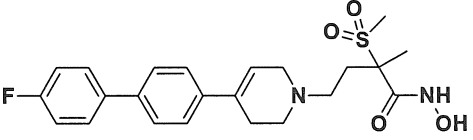
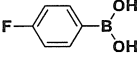
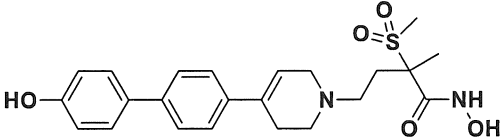
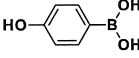
MS (ESI, m/z): 430,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 56-73

Chất trung gian 2 làm nguyên liệu khởi đầu và hợp chất axit boronic được liệt kê trên bảng sau đây được sử dụng để tạo ra các hợp chất của Ví dụ 56-73 theo cách giống như ở Ví dụ 55.

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
-------	-------------------	-----------------

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
56	 (4-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,02 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,34-3,28 (m, 6H), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 2H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 429,2 [M+H]⁺.	
57	 (4-(4-(4'-clo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,02 (bs, 1H), 9,10 (bs, 2H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 4H), 6,20 (s, 1H), 3,11-3,08 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 3H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,44 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 463,1 [M+H]⁺.	

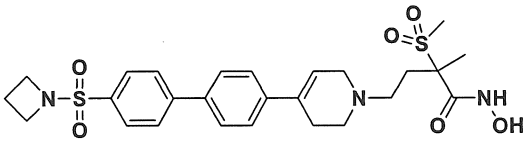
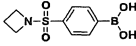
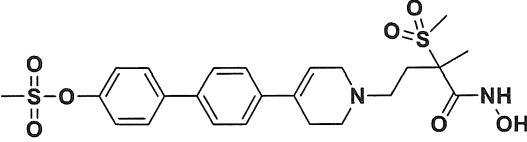
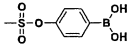
Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
58	 (4-(4-(4'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit)	
	^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6); δ11,01 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,59-7,58 (m, 2H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,13-3,05 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 4H), 2,35-2,28 (m, 2H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 447,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	
59	 (N-hydroxy-4-(4-(4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit)	
	^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6); δ11,04 (bs, 1H), 10,8 (bs, 1H), 7,60-7,48 (m, 6H), 6,84-6,82 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,99-3,63 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,66-2,64 (m, 4H), 2,29-2,21 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), MS (ESI, m/z): 445,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
60	(4-(4-(3'-fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,03 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,60-7,44 (m, 6H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,10-3,08 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 4H), 2,34-2,30 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 477,2 [M+H]⁺.	
61	(N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,00 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,68-7,67 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 2H), 7,45-7,44 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,10-3,08 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,58-2,35 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), MS (ESI, m/z): 430,1 [M+H]⁺.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
62	(4-(4-(4-(6-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,00 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 8,54-8,53 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,27-3,26 (m, 4H), 3,16-3,09 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), MS (ESI, m/z): 448,0 [M+H]⁺.	
63	(4-(4-(4-(furan-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ; 11,02 (bs, 1H), 9,08 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,44-2,30 (m, 4H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), MS (ESI, m/z): 419,2 [M+H]⁺.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
64	(N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,01 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 7,98-7,93 (m, 4H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,55-7,54 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,07-3,06 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 4H), 2,35-2,31 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), MS (ESI, m/z): 506,9 [M+H]⁺.	
65	(N-hydroxy-4-(4-(4'-(hydroxymetyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit)	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,03 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,61-7,60 (m, 4H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,51-4,50 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,74-2,52 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 4H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), MS (ESI, m/z): 459,2 [M+H]⁺.	

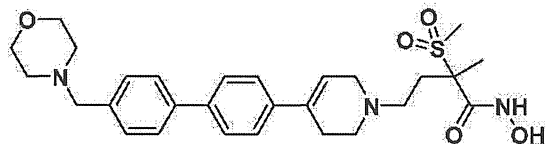
Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
66	(4-(4-(4'-xyano-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,02 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,92-7,86 (m, 4H), 7,71 (d, <i>J</i>=14,4Hz, 2H), 7,54 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,16-3,06 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 4H), 2,36-2,33 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, <i>m/z</i>): 454,1 [M+H]⁺.	
67	(N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-pentyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,03 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,58 (d, <i>J</i>=9,0Hz, 2H), 7,54 (d, <i>J</i>=8,4Hz, 2H), 7,46 (d, <i>J</i>=9,0Hz, 2H), 7,23 (d, <i>J</i>=7,2Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,10-3,07 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,65-2,53 (m, 4H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,58-1,53 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,31-1,18 (m, 5H), 0,85-0,81 (m, 3H). MS (ESI, <i>m/z</i>): 499,2 [M+H]⁺.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
68	 (4-(4-(4'-(azetidin-1-ylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamidit	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,03 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 7,98-7,97 (m, 2H), 7,84-7,83 (m, 2H), 7,75-7,74 (m, 2H), 7,57-7,56 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 4H), 3,31-3,30 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 548,2 [M+H]⁺.	
69	 (4'-(1-(4-(hydroxyamin)-3-methyl-3-(methylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl metansulfonat	
	¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,02 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,97-7,92 (m, 4H), 7,22-7,21 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,45 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 506,9 [M+H]⁺.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
70	(N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(thiophen-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,05 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68-7,67 (m, 2H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,46-7,45 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,49-2,32 (m, 5H), 1,85-1,83 (m, 1H), 1,47 (s, 3H). MS (ESI, m/z): 435,2 [M+H]⁺.	
71	(N-hydroxy-4-(4-(4-(3-metoxithiophen-2-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit hydroclorua) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,06 (bs, 1H), 11,11-11,00 (m, 1H), 9,13 (bs, 1H), 7,68-7,67 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 3H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77-3,74 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 2H), 1,53-1,52 (m, 3H). MS (ESI, m/z): 465,1 [M+H]⁺.	

Ví dụ	Cấu trúc (Tên)	Axit boronic
72	(N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(4-metylthiophen-2-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit hydroclorua) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,06 (bs, 1H), 10,45-10,40 (m, 1H), 9,15 (bs, 1H), 7,63-7,62 (m, 2H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,23-3,70 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 3,01-2,69 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,53-1,52 (m, 3H). MS (ESI, m/z): 449,1 [M+H]⁺.	
73	(4-(4-(4'-(etylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit hydroclorua) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,06 (m, 1H), 10,06 (bs, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 4H), 7,82 (d, J=7,8Hz, 2H), 7,66 (d, J=7,8Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,92-3,70 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,2Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 521,1 [M+H]⁺.	

Ví dụ 74: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(4-(4'-formyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

Dung dịch metyl 4-(4-(4-iodophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 2) (1,5 g, 1 eq) trong hỗn hợp 1,4-dioxan (12 ml)/ nước (3 ml) được bổ sung Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,37 g, 0,1 eq), K₂CO₃ (1,34 g, 3 eq) và axit (4-formylphenyl) boronic (0,97 g, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 110°C, được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1 g, 68%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ 10,04 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79-7,6 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,42-3,26 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,92-2,72 (m, 4H), 1,74 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 456,2 [M+H]⁺.

Bước 2: Tổng hợp metyl 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat

Dung dịch metyl 4-(4-(4'-formyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (500 mg, 1 eq) trong THF (11 ml) được bổ sung morpholin (0,19 ml, 2 eq) và natri triaxetoxylborohydrat (930 mg, 4 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, được dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NaHCO₃, và được chiết bằng diclometan và nước. Lớp hữu cơ

được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (450 mg, 78%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,55-7,53 (m, 4H), 7,44-7,43 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 6,11-6,10 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,56-2,46 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,64 (s, 3H).

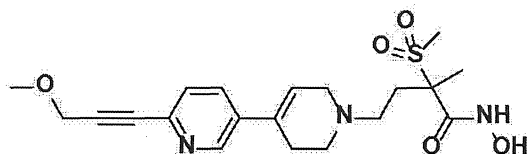
Bước 3 - 5: Tổng hợp N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 từ metyl 2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanoat.

^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6); δ 11,01 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,61-7,60 (m, 4H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,56-3,55 (m, 4H), 3,10-3,08 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 4H), 2,37-2,30 (m, 5H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 528,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 75: Tổng hợp N-hydroxy-4-(6-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit



Bước 1: Tổng hợp 5-brom-2-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)pyridin

Dung dịch 2,5-dibrompyridin (5 g, 1 eq) trong toluen (60 ml) được bổ sung CuI (80 mg, 0,02 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (150 mg, 0,01 eq), Et_3N (5,96 ml, 2 eq) và 3-metoxyprop-1-yn (1,6 g, 1,05 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước

muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (4,3 g, 90%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ ; 8,62 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,45(s, 3H), MS (ESI, m/z) : 228,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 6-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-cacboxylat

Dung dịch 5-brom-2-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)pyridin (4,3 g, 1 eq) trong hỗn hợp 1,4-dioxan (80 ml)/nước (20 ml) được bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,3 g, 0,1 eq), K_2CO_3 (5,3 g, 2 eq) và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (7,7 g, 1,3 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 110°C , được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (2 g, 32%).

^1H NMR (600MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$); δ 7,64 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,02(m, 2H), 3,46-3,45,(m, 2H), 2,82(m, 1H), 1,26(s, 9H).

MS (ESI, m/z): 329,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: Tổng hợp 6-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch tert-butyl 6-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-cacboxylat (2 g, 1 eq) trong diclometan (90 ml) được bổ sung axit trifloaxetic (50 ml, dư) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn (2 g, 96%).

MS (ESI, m/z): 229,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: Tổng hợp metyl 4-(6-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat

Dung dịch 6-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin 2,2,2-trifloaxetat (1 g, 1 eq) trong DMF (15 ml) được bổ sung Et₃N (1,23 ml, 3 eq) và methyl 4-brom-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat (chất trung gian 1) (957 mg, 1,2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở 60°C, được làm mát về nhiệt độ phòng, và được chiết bằng ethyl axetat và nước. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1,1 g, 89%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ 7,62 (m, 1H), 7,95 (m, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 6,15 (s, 1H), 4,33(s, 2H), 3,67,(s, 3H), 3,45(s, 3H), 3,25(m, 1H), 3,07(m, 1H), 3,03(s, 3H), 2,81(m, 1H) 2,63-2,57(m, 3H), 2,57(m, 2H), 1,62(s, 3H).

MS (ESI, m/z): 421,2 [M+H]⁺.

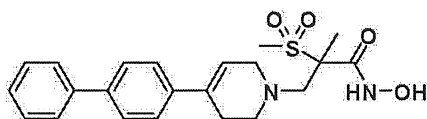
Bước 5 - 7: Tổng hợp N-hydroxy-4-(6-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 1, bước 2 - 4 (tổng hợp Hydroxamat) từ methyl 4-(6-(3-metoxyp-1-yn-1-yl)-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanoat.

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆); δ 11,01 (bs, 1H), 8,72 (bs, 1 H), 7,93 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1H), 6,41(s, 2H), 4,35,(s, 2H), 4,13(m, 1H), 4,01(m, 1H), 3,84(m, 1H), 3,76(m, 1H), 3,27(m, 1H), 3,19(m, 1H), 3,14(s, 3H), 2,98(m, 1H,) 2,87(m, 1H) 2,68(m, 1H), 2,25(m, 1H), 1,50(s, 3H).

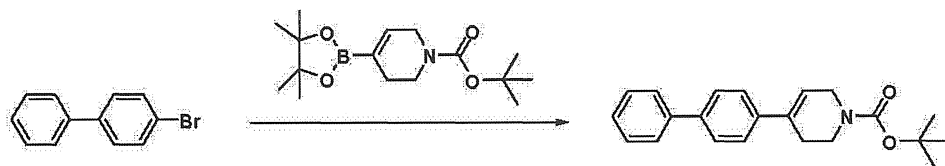
MS (ESI, m/z): 415,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 76: Tổng hợp 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)propanamit



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-

1(2H)-cacboxylat

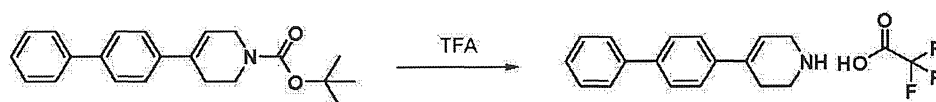


Dung dịch 4-brom-1,1'-biphenyl (2 g, 1 eq) trong hỗn hợp 1,4-dioxan (24 ml)/nước (6 ml) được bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,6 g, 0,1 eq), K_2CO_3 (2,37 g, 2 eq) và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (3,45 g, 1,3 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở 110°C , được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (1,65 g, 57%).

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6); δ 7,40-7,37 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 4H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

MS (ESI, m/z): 336,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: Tổng hợp 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 2,2,2-trifloaxetat

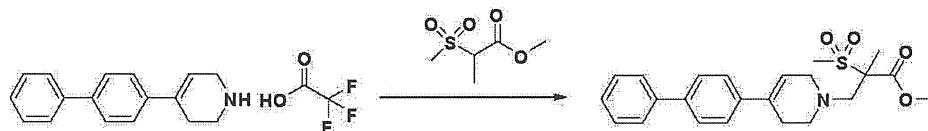


Dung dịch tert-butyl 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-cacboxylat (1,1 g, 1 eq) trong diclometan (10 ml) được bổ sung axit trifloaxetic (2 ml, 8 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng với diclometan và được rót vào dietyl ete dư. Chất rắn kết tủa được lọc để thu được hợp chất mong muốn (1,08 g, 94%).

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6); δ 8,68 (brs, 2H), 7,52-7,48 (m, 4H), 7,43-7,39 (m, 4H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,65 (s, 2H).

MS (ESI, m/z): 236,1 [M+H]⁺.

Bước 3: Tổng hợp metyl 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)propanoat

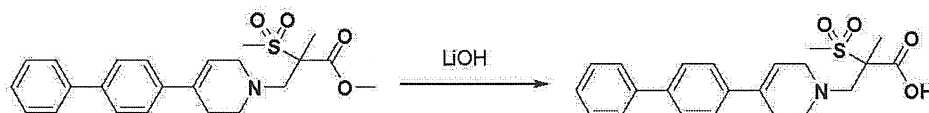


Dung dịch 4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin 2,2,2-trifloaxetat (1 g, 1 eq) trong hỗn hợp MeOH (30 ml)/THF (10 ml) được bổ sung Et₃N (2 ml, 5 eq), formaldehit (37% trong nước, 0,5 ml, 2,2 eq) và metyl 2-(metylsulfonyl)propanoat (0,95 g, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và được cô đặc trong chân không. Cặn được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (0,25 g, 21%).

¹H NMR (600MHz, CDCl₃-d₁); δ 7,70-7,65 (m, 4H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (d, 1H, J=14,4 Hz), 3,26 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,05 (d, 1H, J=13,8 Hz), 2,81 (t, 2H, J=6,0 Hz), 2,58-2,46 (m, 2H), 1,69 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 413,2 [M+H]⁺.

Bước 4: Tổng hợp axit 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)propanoic

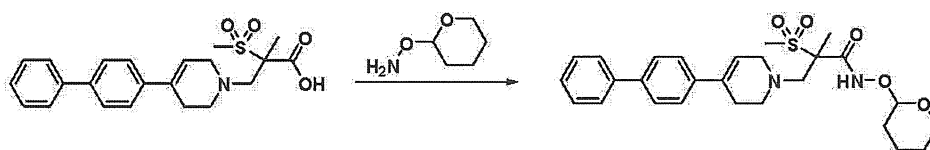


Dung dịch metyl 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)propanoat (200 mg, 1 eq) trong THF (10 ml) được bổ sung 1N-LiOH trong MeOH (5 ml, 8,3 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ

phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được axit hóa bằng 2N-HCl và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (200 mg, 83%).

MS (ESI, m/z): 400,10 [M+H]⁺.

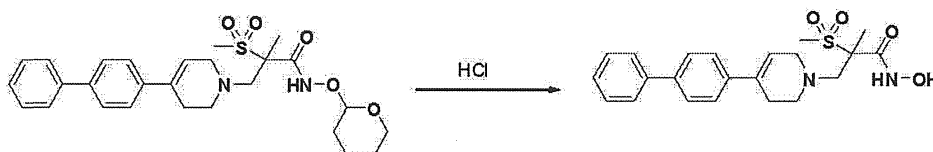
Bước 5: Tổng hợp 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamit



Dung dịch metyl 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)propanoat (50 mg, 1 eq) trong DMF (2 ml) được bổ sung HATU (67 mg, 1,4 eq), HOBT (24 mg, 1,4 eq), Et₃N (0,053 ml, 3 eq) và O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin hydroclorua (29 mg, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sunfat khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (50 mg, 80%).

MS (ESI, m/z): 499,2 [M+H]⁺.

Bước 6: Tổng hợp 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)propanamit



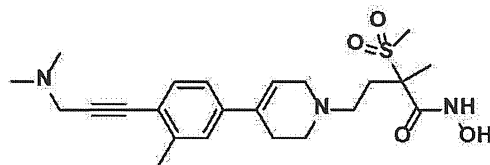
Dung dịch 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamit (30 mg, 1 eq) trong

MeOH (1,5 ml) được bổ sung dung dịch HCl trong MeOH (1,25N, 0,1 ml, 2 eq). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được pha loãng với nước (6 ml) và được điều chỉnh pH về 7,0. Nước được làm bay hơi và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn (10 mg, 40%).

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 11,3 (bs, 1H), 9,51 (bs, 1H), 7,70-7,65 (m, 4H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 1H) 6,25 (s, 1H), 4,18-3,91 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 2H), 1,48 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 415,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 77: Tổng hợp 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-methylphenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit

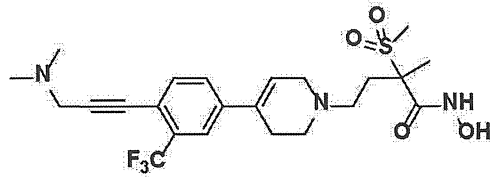


Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 31 sử dụng 4-brom-1-iodo-2-methylbenzen làm nguyên liệu khởi đầu.

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 11,03 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,24-7,23 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 448,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 78: Tổng hợp 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-(triflormetyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit



Hợp chất mong muốn được sản xuất theo quy trình tổng hợp được mô tả trong Ví dụ 31 sử dụng 4-brom-1-iodo-2-(triflometyl)benzen làm nguyên liệu khởi đầu.

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6); δ 11,03 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,63-7,62 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,17-3,16 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,46-2,32 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

MS (ESI, m/z): 502,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ thí nghiệm 1: thử nghiệm *in vitro* đối với hoạt tính kháng sinh

Để đo hoạt tính kháng sinh của các hợp chất được sản xuất bởi các ví dụ, thử nghiệm hoạt tính kháng sinh trong ống nghiệm được thực hiện bằng phương pháp pha loãng thạch agar sử dụng môi trường thạch Mueller-Hinton theo NCCLS (Ủy ban tiêu chuẩn phòng thí nghiệm lâm sàng quốc gia, 2000. Phương pháp kiểm tra độ mẫn cảm kháng sinh pha loãng đối với vi khuẩn phát triển hiếu khí. Tiêu chuẩn được phê duyệt, tài liệu NCCLS M7-M5, phiên bản thứ 5, tập 20, số 2. Ủy ban quốc gia về tiêu chuẩn phòng thí nghiệm lâm sàng, Wayne, PA.). Chúng thử nghiệm là *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 29665) và *Pseudomonas aeruginosa* (PAO1). Nồng độ ức chế tối thiểu của chúng (MIC, $\mu\text{g/ml}$) được tóm tắt trên Bảng 1.

Bảng 1

Ví dụ	MIC đối với <i>E.coli</i> ATCC 25922	MIC đối với <i>K. pneumoniae</i> ATCC 29665	MIC đối với <i>P. aeruginosa</i> PAOI
1	D	D	D
2	A	B	B

Ví dụ	MIC đối với <i>E.coli</i> ATCC 25922	MIC đối với <i>K. pneumoniae</i> ATCC 29665	MIC đối với <i>P. aeruginosa</i> PAOI
3	D	B	D
4	A	A	B
5	B	C	B
6	A	B	C
7	B	B	B
8	D	D	D
9	A	B	D
10	B	C	C
11	A	B	B
12	C	C	D
13	A	B	C
14	A	B	B
15	B	C	B
16	B	B	B
17	D	C	B
18	A	B	B
19	A	B	B
20	B	C	C
21	C	D	D
22	B	D	B
23	A	B	B
24	B	B	B
25	B	B	B

Ví dụ	MIC đối với <i>E.coli</i> ATCC 25922	MIC đối với <i>K. pneumoniae</i> ATCC 29665	MIC đối với <i>P. aeruginosa</i> PAOI
26	B	C	B
27	A	B	B.
28	A	A	B.
29	A	B	B
30	A	B	B
31	A	B	B
32	A	B	B
33	B	C	B
34	A	B	B
35	D	D	D
36	A	B	B
37	A	D	D
38	A	B	B.
39	C	C	C
40	B	B	B.
41	B	C	C
42	A	B	B
43	A	B	B
44	A	B	B
45	A	B	B
46	A	B	B
47	A	B	A
48	A	B	A

Ví dụ	MIC đối với <i>E.coli</i> ATCC 25922	MIC đối với <i>K. pneumoniae</i> ATCC 29665	MIC đối với <i>P. aeruginosa</i> PAOI
49	A	B	A
50	A	B	A
51	D	D	D
52	C	D	D
53	B	B	D
54	C	D	D
55	B	B	B
56	A	A	C
57	B	D	D
58	A	B	D
59	A	C	C
60	A	C	D
61	B	D	B
62	A	B	B
63	A	A	C
64	A	B	B
65	A	C	D
66	A	B	D
67	C	D	D
68	A	B	B
69	A	A	C
70	A	A	D
71	A	A	D

Ví dụ	MIC đối với <i>E.coli</i> ATCC 25922	MIC đối với <i>K. pneumoniae</i> ATCC 29665	MIC đối với <i>P. aeruginosa</i> PAOI
72	A	A	D
73	A	B	B
74	A	A	B
75	D	D	D
76	D	D	D

Khóa MIC:

A = MIC có giá trị dưới 1,0 µg/ml

B = MIC có giá trị trong khoảng 1,0-8,0 µg/ml

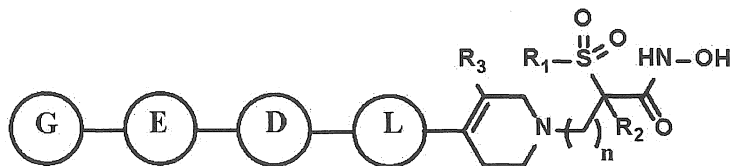
C = MIC có giá trị trong khoảng 8,0-16,0 µg/ml

D = MIC có giá trị trên 16,0 µg/ml

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất tetrahydropyridin được biểu diễn bởi công thức I dưới đây, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng:

[Công thức I]



trong đó,

n là 1, 2 hoặc 3;

R_1 là C1-C6 alkyl hoặc C1-C6 haloalkyl;

R_2 là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

R_3 là hydro, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, -OH hoặc halogen;

L là C3-C7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc không, trong đó ít nhất một H của C3-C7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 haloalkyl, $-NR_A R_B$ hoặc -OH;

D là $C\equiv C$, C3-C7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc không, trong đó ít nhất một H của C3-C7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 haloalkyl, $-NR_A R_B$ hoặc -OH;

E là $C\equiv C$, C3-C7 xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc không, trong đó ít nhất một H của C3-C7 xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl, C1-C6 haloalkyl, $-NR_A R_B$ hoặc -OH;

G là C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, aryl hoặc heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C1-C6 alkyl có thể được thế bởi halogen, $-NR_A R_B$,

-OH hoặc -OR_C,

ít nhất một H của C3-C7 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, C1-C6 alkyl-NR_AR_B, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkyl-OR_C, -NR_AR_B, -OH, -(C=O)-C1-C6 alkyl hoặc -S(=O)₂-C1-C6 alkyl,

ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 alkyl-NR_AR_B, halogen, nitro, xyano, -NR_AR_B, -OH, -OR_C, -S(=O)₂-C1-C6 alkyl, -S(=O)-NR_AR_B hoặc -N-S(=O)₂-C1-C6 alkyl;

R_A và R_B độc lập với nhau là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc R_A và R_B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng 4-6 cạnh, trong đó vòng 4-6 cạnh có thể có nguyên tử O hoặc S và ít nhất một H của vòng 4-6 cạnh có thể được thế bởi halogen, -OH hoặc C1-C6 hydroxyalkyl;

R_C là C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, -(C=O)-NR_DR_E hoặc -S(=O)₂-C1-C6 alkyl; và

R_D và R_E độc lập với nhau là hydro hoặc C1-C6 alkyl.

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

trong đó,

n là 1 hoặc 2;

R₁ là C1-C6 alkyl;

R₂ là C1-C6 alkyl;

R₃ là hydro;

L là aryl, heteroaryl hoặc không, trong đó ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl hoặc C1-C6 haloalkyl;

D là C≡C hoặc không;

E là $C\equiv C$ hoặc không;

G là C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, aryl hoặc heteroaryl,

trong đó ít nhất một H của C1-C6 alkyl có thể được thế bởi halogen, $-NR_AR_B$, $-OH$ hoặc $-OR_C$,

ít nhất một H của heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, $-(C=O)-C1-C6$ alkyl hoặc $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl,

ít nhất một H của aryl hoặc heteroaryl có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 alkyl- NR_AR_B , halogen, nitro, xyano, $-NR_AR_B$, $-OH$, $-OR_C$, $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl hoặc $-S(=O)_2-NR_AR_B$;

R_A và R_B độc lập với nhau là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc R_A và R_B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng 4-6 cạnh, trong đó vòng 4-6 cạnh có thể có nguyên tử O và ít nhất một H của vòng 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 hydroxyalkyl;

R_C là C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, $-(C=O)-NR_DR_E$ hoặc $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl; và

R_D và R_E độc lập với nhau là hydro.

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

trong đó,

n là 1 hoặc 2;

R_1 là C1-C6 alkyl;

R_2 là C1-C6 alkyl;

R_3 là hydro;

L là phenyl, pyridinyl hoặc không, trong đó ít nhất một H của phenyl hoặc

pyridinyl có thể được thế bởi halogen, C1-C6 alkyl hoặc C1-C6 haloalkyl;

D là $C\equiv C$ hoặc không;

E là $C\equiv C$ hoặc không;

G là C1-C6 alkyl, C3-C6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, phenyl, pyridinyl, furanyl, thiophenyl hoặc imidazolyl,

trong đó ít nhất một H của C1-C6 alkyl có thể được thế bởi halogen, $-NR_AR_B$, $-OH$ hoặc $-OR_C$,

ít nhất một H của heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, $-(C=O)-C1-C6$ alkyl hoặc $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl,

ít nhất một H của phenyl, pyridinyl, furanyl, thiophenyl hoặc imidazolyl có thể được thế bởi C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 alkyl- $-NR_AR_B$, halogen, nitro, xyano, $-NR_AR_B$, $-OH$, $-OR_C$, $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl hoặc $-S(=O)_2-NR_AR_B$;

R_A và R_B độc lập với nhau là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc R_A và R_B có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng 4-6 cạnh, trong đó vòng 4-6 cạnh có thể có nguyên tử O và ít nhất một H của vòng 4-6 cạnh có thể được thế bởi C1-C6 hydroxyalkyl;

R_C là C1-C6 alkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, $-(C=O)-NR_DR_E$ hoặc $-S(=O)_2-C1-C6$ alkyl; và

R_D và R_E độc lập với nhau là hydro.

4. Hợp chất, đồng phân hoặc muối được dụng theo điểm 3, trong đó, hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

1) 4-(4-(4-((4-(dimethylamin)phenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

2) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(phenyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

- 3) N-hydroxy-4-(4-(4-((4-metoxyphenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 4) 4-(4-(4-(xyclopropyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 5) N-hydroxy-4-(4-(4-(4-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 6) 4-(4-(4-(hex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 7) 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 8) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 9) 4-(4-(4-(xyclopentyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 10) 4-(4-(4-(xyclohexyletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 11) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;
- 12) 4-(4-(4-(3-xyclohexylprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 13) N-hydroxy-2-methyl-4-(4-(4-(4-methylpent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 14) 4-(4-(4-(5-clopent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;
- 15) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-(pyrolidin-1-yl)prop-1-

yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

16) 4-(4-(4-(3-(diethylamin)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit;

17) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-((S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit;

18) N-hydroxy-4-(4-(4-(5-hydroxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit;

19) 5-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-methyl-3-(methylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl metansulfonat;

20) 4-(4-(4-(5-(dimethylamin)pent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit;

21) 4-(4-(4-(5-aminpent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit;

22) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit;

23) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-methoxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit;

24) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-(3-hydroxypropoxy)prop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamit;

25) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

26) 3-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-methyl-3-(methylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)prop-2-yn-1-yl carbamat;

27) 5-(4-(1-(4-(hydroxyamin)-3-methyl-3-(methylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)phenyl)pent-4-yn-1-yl carbamat;

28) N-hydroxy-4-(4-(4-(5-metoxypent-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

29) N-hydroxy-4-(4-(4-(6-hydroxyhex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

30) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(6-morpholinohex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;

31) 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

32) 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3,5-diflophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

33) 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-2-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

34) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(thiophen-2-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;

35) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-((4-nitrophenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;

36) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-3-yletynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;

37) N-hydroxy-4-(4-(4-((4-hydroxyphenyl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

38) N-hydroxy-2-methyl-4-(4-(4-((1-methyl-1H-imidazol-4-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(methylsulfonyl)butanamid;

39) N-hydroxy-2-methyl-4-(4-(4-((1-methylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-(methylsulfonyl)butanamid;

40) 4-(4-(4-((1-axetylazetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-

yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

41) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-((1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)etynyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

42) 4-(4-(3-flo-4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

43) 4-(4-(3-flo-4-(6-hydroxyhexa-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

44) 4-(4-(4-(xyclopropylbuta-1,3-diyn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

45) 4-(4-(4-(5-(dimetylamin)penta-1,3-diyn-1-yl)-3-flophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

46) N-hydroxy-4-(4-(4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

47) N-hydroxy-4-(4-(4-(6-hydroxyhexa-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

48) N-hydroxy-4-(4-(4-(5-hydroxypenta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

49) 4-(4-(4-(5-(dimetylamin)penta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

50) N-hydroxy-4-(4-(4-(5-metoxypenta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

51) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(phenylbuta-1,3-diyn-1-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

52) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(pyridin-4-yletynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

53) 4-(4-((4-bromophenyl)etynyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

54) N-hydroxy-4-(4-(7-hydroxyhepta-1,3-diyne-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

55) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-4-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;

56) 4-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

57) 4-(4-(4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

58) 4-(4-(4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

59) N-hydroxy-4-(4-(4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

60) 4-(4-(3'-fluoro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

61) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;

62) 4-(4-(4-(6-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

63) 4-(4-(4-(furan-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamid;

64) N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)-4-(4-(4'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamid;

65) N-hydroxy-4-(4-(4'-(hydroxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-

dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

66) 4-(4-(4'-xyano-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

67) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-pentyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

68) 4-(4-(4'-(azetidin-1-ylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

69) 4'-(1-(4-(hydroxyamin)-3-metyl-3-(metylsulfonyl)-4-oxobutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl metansulfonat;

70) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(thiophen-3-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

71) N-hydroxy-4-(4-(4-(3-metoksythiophen-2-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

72) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4-(4-metylthiophen-2-yl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

73) 4-(4-(4'-(etylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

74) N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)-4-(4-(4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)butanamit;

75) N-hydroxy-4-(6-(3-metoksyprop-1-yn-1-yl)-3',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit;

76) 3-(4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)propanamit;

77) 4-(4-(4-(3-(dimetylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-metylphenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-metyl-2-(metylsulfonyl)butanamit; và

78) 4-(4-(4-(3-(dimethylamin)prop-1-yn-1-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-N-hydroxy-2-methyl-2-(methylsulfonyl)butanamide.

5. Dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh nhiễm khuẩn, trong đó chứa thành phần hoạt tính là hợp chất được biểu diễn bởi công thức I, đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4.