



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

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

(11)



2-0003032

(51) **A61K 31/16; C07C 259/06**
2020.01

(13) **Y**

(21) 2-2022-00156

(22) 09/10/2019

(67) 1-2019-05534

(45) 25/01/2023 418

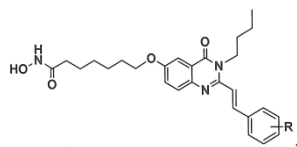
(43) 30/01/2020 382A

(73) Trường Đại học Bách Khoa Hà Nội (VN)
Số 01, Đại Cồ Việt, Hai Bà Trưng, Hà Nội

(72) Trần Khắc Vũ (VN); Đỗ Thị Thảo (VN).

(54) **CÁC AXIT HYDROXAMIC TRÊN CƠ SỞ HỆ LIÊN HỢP QUINAZOLINON CÓ HOẠT
TÍNH CHỐNG UNG THƯ VÀ QUY TRÌNH TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT NÀY**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến các hợp chất là các axit hydroxamic có công thức chung
(I):



(I)

trong đó, R là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: H; 2-OCH₃; 3-OCH₃; 4-OCH₃; 2-F; 3-F; 4-F; 2-NO₂; 3-NO₂; 4-CH₃. Hợp chất theo giải pháp hữu ích có hoạt tính kháng với một số dòng tế bào ung thư *in vitro*.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích thuộc lĩnh vực bào chế dược phẩm, cụ thể hơn giải pháp hữu ích đề cập đến các hợp chất là các axit hydroxamic chứa hệ quinazolinon liên hợp dùng làm chất chống ung thư và quy trình tổng hợp các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Ngày nay, một trong những vấn đề quan trọng nhất liên quan đến sức khỏe ở các nước phát triển và đang phát triển là ung thư. Ước tính có 9,6 triệu ca tử vong xảy ra vào năm 2018 do căn bệnh này. Trên toàn cầu, khoảng 1 trong 6 trường hợp tử vong là do ung thư. Ngoài ra, số liệu thống kê được báo cáo bởi Liên minh Quốc tế về Ung thư (UICC) chỉ ra rằng mỗi năm có hơn 11 triệu trường hợp ung thư mới được chẩn đoán trong số đó có hơn 7 triệu người chết, trong đó tỷ lệ tối lớn là từ các nước thu nhập thấp và trung bình (Nan, M et al.; selective histone deacetylase inhibitors with anticancer activity. Curr. Top. Med. Chem., 16 (2016), 415–426). Một trong những lý do chính cho điều này có thể là kháng thuốc và tác dụng phụ bất lợi của hóa trị (Arrowsmith, C. H et al.; epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. Nat. Rev. Drug Discov. 11 (2012) 384–400). Để phát triển các tác nhân chống ung thư hiệu quả và đáng tin cậy hơn, khắc phục những hạn chế này, việc tìm kiếm các tác nhân chống ung thư mới hiện đang rất cấp bách.

Ung thư là một nhóm các bệnh liên quan đến việc phân chia tế bào một cách vô tổ chức và các tế bào này có khả năng xâm lấn các mô khác bằng cách phát triển trực tiếp vào mô lân cận hoặc di chuyển đến nơi xa, hay còn gọi là di căn. Hiện có khoảng 200 loại ung thư khác nhau và nếu không được chữa trị sớm, hầu hết các loại ung thư có thể gây tử vong, đây là một trong những nguyên nhân gây tử vong chính ở những nước phát triển. Hầu hết các bệnh ung thư có thể chữa trị và nhiều bệnh có thể chữa lành, nếu được phát hiện và điều trị sớm. Các loại bệnh ung thư thường gặp nhất ở Việt Nam bao gồm 15 loại phổ biến là ung thư phổi, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư tử cung hoặc cổ tử cung, ung thư thực quản, ung thư bàng quang, u lympho không Hodgkin, ung thư khoang miệng, bệnh bạch cầu, ung thư tụy, ung thư buồng trứng và ung thư thận, trong đó thường gặp nhất ở nam giới là ung thư phổi và ở nữ giới là ung thư vú, tiếp đó là ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày,

ung thư tiền liệt tuyến ở nam giới và ung thư tử cung hoặc cổ tử cung ở nữ giới.

Các hợp chất kháng ung thư đã được sử dụng nhiều năm trong việc chữa trị các bệnh gây ra bởi ung thư có thể kể đến, ví dụ, paclitaxel, 5-flouraxil (5-FU), xyclophosphamit, tamoxifen, v.v.. Mỗi loại thuốc này đặc trị cho các loại ung thư riêng. Tuy nhiên, sự kháng lại các thuốc ung thư theo thời gian đã được ghi nhận. Vì vậy, việc tìm kiếm các hợp chất mới với cơ chế tác dụng mới luôn là vấn đề cấp thiết.

Phương pháp tiếp cận dựa trên đích phân tử để khám phá thuốc hiện đang thu hút rất nhiều sự quan tâm của các nhà hóa dược trong việc nghiên cứu và phát triển thuốc chống ung thư trên toàn thế giới. Trong số nhiều đích phân tử của thuốc chống ung thư đã được xác định, histon deacetylase (HDACs) hiện được coi là mục tiêu hấp dẫn cho thiết kế thuốc chống ung thư (Marks, et al.; histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat. Rev. Cancer* 1 (2001) 194–202; Witt, O et al.; HDAC family: What are the cancer relevant targets?. *Cancer Lett.* 277 (2009) 8–21). Histon acetyl transferase (HAT) là các enzym xúc tác để chuyển nhóm acetyl của coenzym A thành đuôi lysin của cơ chất protein, trong khi HDAC xúc tác loại bỏ các nhóm acetyl từ đuôi lysin ở đuôi histon. Cả hai nhóm enzym đều hỗ trợ mức độ acetyl hóa histon cần thiết, các yếu tố phiên mã và các protein hạt nhân và tế bào chất, và điều này dẫn đến ngưng tụ chromatin và ức chế sự phiên mã. Ngoài ra, sự tham gia của HDAC trong việc điều hòa biểu hiện gen và cấu trúc nhiễm sắc thể đã được công nhận và xác định vai trò quan trọng trong tiến trình chu kỳ tế bào và quá trình gây ung thư (Witt, O et al.; HDAC family: What are the cancer relevant targets?. *Cancer Lett.* 277 (2009) 8–21; West, A. C et al.; new and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J. Clin. Invest.*, 124 (2014), 30–39; Choi, J.-H et al; expression profile of histone deacetylase 1 in gastric cancer tissues. *Cancer Sci.* 92 (2001) 1300–1304.; Halkidou, K et al.; upregulation and nuclear recruitment of HDAC1 in hormone refractory prostate cancer. *Prostate* 59 (2004) 59, 177–189.; Zhang, Z et al.; HDAC6 expression is correlated with better survival in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 10 (2004) 6962–6968.; Zhu, P et al.; induction of HDAC2 expression upon loss of APC in colorectal tumorigenesis. *Cancer Cell* 5 (2004) 455–463.; Wilson, A. J et al.; histone deacetylase 3 (HDAC3) and other class I HDACs regulate colon cell maturation and p21 expression and are deregulated in human colon cancer. *J. Biol. Chem* 281 (2006) 13548–13558).

Cho đến nay, trong tổng số 18 enzym HDAC của động vật có vú được xác định và phân loại dựa trên các đặc điểm cấu trúc và chức năng của chúng, HDAC loại I

(HDAC1, 2, 3 và 8), loại IIa (HDAC4, 5, 7 và 9), loại IIb (HDAC6, và 10) và lớp IV (HDAC11) chia sẻ một cation kẽm (II) ở trung tâm khoang xúc tác của chúng, là mục tiêu của một số chất ức chế HDAC đã được phê duyệt (Ververis, K et al.; histone deacetylase inhibitors (HDACIs): multitargeted anticancer agents. Biol. Targets Ther. 2013 (2013) 47–60). Nghiên cứu cả hai mô hình tiền lâm sàng *in vitro* và *in vivo* đều nhận ra rằng sự ức chế HDACs dẫn đến sự biệt hóa tế bào, sự chết tế bào theo chương trình và bất giữ chu kỳ tế bào ở một số dòng tế bào ung thư (Roper, S et al.; the role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer. Mol Oncol., 1(2007) 19–25.; Ververis, K et al.; histone deacetylase inhibitors (HDACIs): multitargeted anticancer agents. Biologics., 7(2013) 7, 47–60.; Qiu, T et al.; effects of treatment with histone deacetylase inhibitors in solid tumors: a review based on 30 clinical trials. Fut. Oncol., 9 (2013) 255–269.; West, A.C et al.; new and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. J. Clin. Invest., 124 (2014) 30–39.; Bolden, J.E et al.; anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. Nat. Rev. Drug Discov., 5 (2006) 769–784.; Dokmanovic, M et al.; histone deacetylase inhibitors: discovery and development as anticancer agents. Expert Opin. Invest. Drugs., 2005, 14, 1497–1511.; Johnstone, R.W et al.; histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. Nat. Rev. Drug Discov., 1 (2002) 287–299.; Glaser, K.B et al.; HDAC inhibitors: clinical update and mechanism-based potential. Biochem. Pharmacol., 74 (2007) 659–671.; Dallavalle, S et al.; design, synthesis, and evaluation of biphenyl-4-yl-acrylohydroxamic acid derivatives as histone deacetylase (HDAC) inhibitors. Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 1900–1912). Do đó, các chất ức chế HDAC hứa hẹn sẽ trở thành một nhóm các tác nhân trị liệu bệnh gây ra bởi tế bào khối u, biệt hóa và chết tế bào theo chương trình trong các khối u ác tính và huyết học khác nhau (West, A.C et al.; new and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. J. Clin. Invest., 124 (2014) 30–39.; Bolden, J.E et al.; anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. Nat. Rev. Drug Discov., 5 (2006) 769–784.; Dokmanovic, M et al.; histone deacetylase inhibitors: discovery and development as anticancer agents. Expert Opin. Invest. Drugs., 14 (2005) 1497–1511.; Johnstone, R.W et al.; histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. Nat. Rev. Drug Discov., 1 (2002) 287–299.; Mercurio, C et al.; histone deacetylases and epigenetic therapies of hematological malignancies. Pharmacol. Res., 1 (2010) 18–34.; Stimson, L et al.; HDAC inhibitor-based therapies and haematological malignancy. Ann. Oncol., 8 (2009) 1293–1302).

Trong nghiên cứu và phát triển các chất ức chế HDAC, một số lượng lớn mô hình cho các thuốc ức chế HDAC phụ thuộc kẽm đã được thiết kế và tổng hợp điển hình

bao gồm một nhóm liên kết với kẽm (ZBG), một cầu nối và một nhóm nhận diện bề mặt bằng cách bắt chước acetyl-lysine tự nhiên và những chất này phát huy tác dụng của chúng bằng cách phối hợp trung tâm kẽm (II) với các phối tử như benzamid, cacboxylat hoặc axit hydroxamic (Khan, O et al.; HDAC inhibitors in cancer biology: emerging mechanisms and clinical applications. *Immunol. Cell Biol.* 90 (2012) 85–94).

Gần đây, chúng tôi đã điều chế một loạt các axit hydroxamic và sàng lọc hoạt tính ức chế enzym HDAC và hoạt tính gây độc tế bào. Một số hợp chất thể hiện hoạt tính gây độc với một số dòng tế bào ung thư như: SW620, PC-3 và AsPC-1 với giá trị IC_{50} từ 0,05-0,07 μ M, mạnh hơn 70 lần so với chất đối chứng suberoylanilid hydroxamic acid (SAHA) (Huong et al.; novel 2-oxoindoline-based hydroxamic acids: synthesis, cytotoxicity, and inhibition of histone deacetylation. *Tetrahedron Lett.* 56 (2015) 6425–6429). Ngoài ra, một số axit hydroxamic chứa khung artemisinin được tổng hợp gần đây thể hiện hoạt tính gây độc với các dòng tế bào: HepG-2, MCF-7 và HL-60 với giá trị IC_{50} tương ứng là 2,50; 2,62 và 1,28 μ g/mL (Ha, et al.; design, synthesis and biological evaluation of novel hydroxamic acids bearing artemisinin skeleton. *Bioorg. Chem.* 66 (2016) 63-71). Năm 2010, Xiong cai và cộng đã tổng hợp các axit hydroxamic chứa nhân quinazolin, một số chất thể hiện hoạt tính ức chế thụ thể EGFR, HER2 và thể hiện hoạt tính gây độc tế bào mạnh hơn SAHA từ 1,5-2 lần (Xiong cai., et al.; Discovery of 7-(4-(3-Ethynylphenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)-N-hydroxyheptanamite (CUDC-101) as a Potent Multi-Acting HDAC, EGFR, and HER2 Inhibitor for the Treatment of Cancer. *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2000-2009).

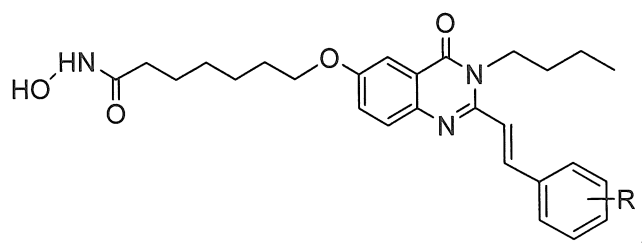
Gần đây một số axit hydroxamic chứa khung quinazolin cũng được báo cáo có hoạt tính gây độc tế bào gấp 5-10 lần chất đối chứng SAHA (Doan Thanh Hieu et al., Quinazoline-Based Hydroxamic Acids: Design, Synthesis, and Evaluation of Histone Deacetylase Inhibitory Effects and Cytotoxicity. *Chem. Biodiversity* 2018, 15, e1800027).

Gần đây nhất, chúng tôi đã công bố công trình khoa học trong đó có axit hydroxamic chứa khung quinazolinon (Nguyen V Minh, et al.; Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel N-hydroxyheptanamites Incorporating 6-hydroxy-2-methylquinazolin-4(3H)-ones as Histone Deacetylase Inhibitors and Cytotoxic Agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*.19 (2019) 1543-1557) có hoạt tính kháng một số dòng tế bào ung thư mạnh hơn 70 lần chất đối chứng SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid, vorinostat).

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là đề xuất các hợp chất axit hydroxamic chứa hệ liên hợp của quinazolinon có hoạt tính ức chế sự phát triển hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư.

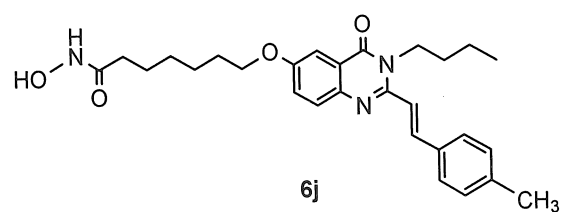
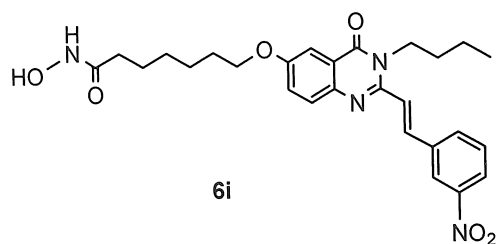
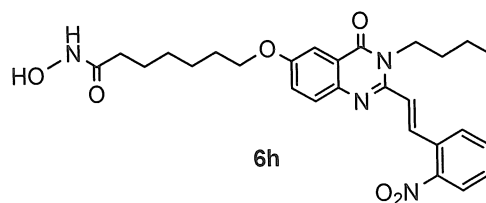
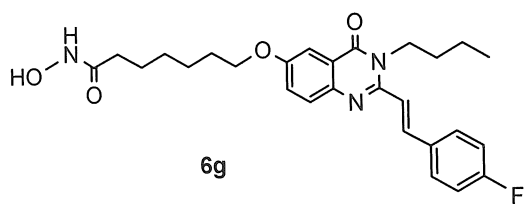
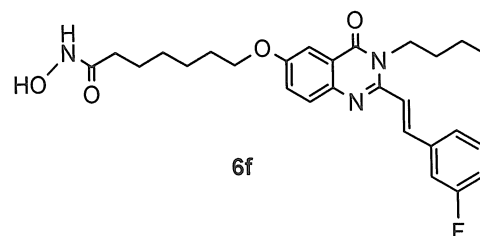
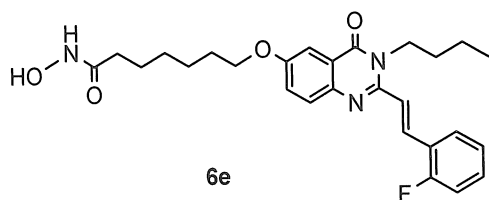
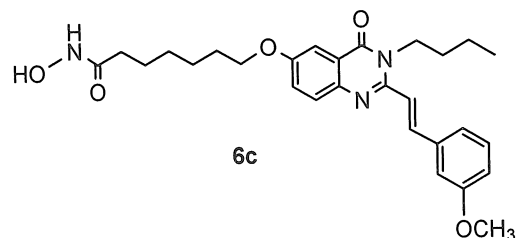
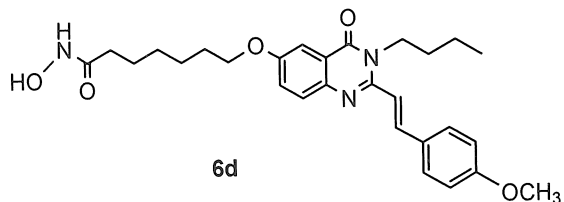
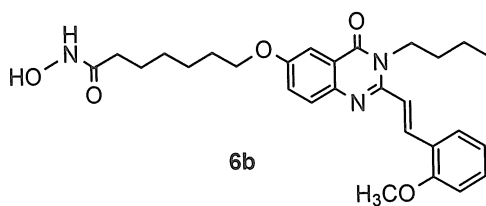
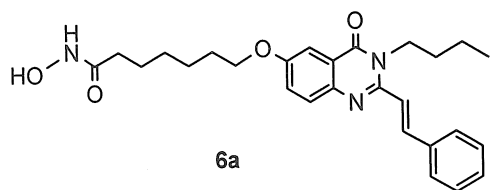
Cụ thể hơn, theo khía cạnh thứ nhất, giải pháp hữu ích đề xuất các hợp chất là các axit hydroxamic chứa hệ liên hợp quinazolinon có hoạt tính ức chế sự phát triển hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư, có công thức chung (I) sau đây:



(I)

trong đó, R là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: H; 2-OCH₃; 3-OCH₃; 4-OCH₃; 2-F; 3-F; 4-F; 2-NO₂; 3-NO₂; 4-CH₃.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất theo giải pháp hữu ích là các hợp chất **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e**, **6f**, **6g**, **6h**, **6i**, **6j** cụ thể sau đây, trong đó R lần lượt là các nhóm thế: H; 2-OCH₃; 3-OCH₃; 4-OCH₃; 2-F; 3-F; 4-F; 2-NO₂; 3-NO₂; 4-CH₃, với công thức cấu tạo cụ thể dưới đây:



Các hợp chất được ưu tiên trên đây là các chất đã được thử nghiệm và chọn lọc, có hoạt tính kháng ung thư mạnh với các dòng tế bào được thử nghiệm. Cụ thể hơn, hợp chất **6a** thể hiện hoạt tính với dòng tế bào HepG-2 (tế bào ung thư gan), MCF-7 (ung thư vú) và SKLu-1 (ung thư phổi) với IC_{50} lần lượt là 3,62; 5,90 và 3,98 $\mu\text{g/mL}$. Hợp chất **6c** thể hiện hoạt tính với ba dòng tế bào trên lần lượt là 3,46; 3,55 và 3,32 $\mu\text{g/mL}$, hợp chất **6f** thể hiện hoạt tính với ba dòng tế bào trên lần lượt là 1,90; 1,86 và 1,13 $\mu\text{g/mL}$.

Theo khía cạnh thứ hai, giải pháp hữu ích còn đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất axit hydroxamic nêu trên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

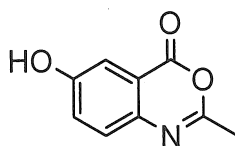
Hình 1 là hình vẽ thể hiện sơ đồ quy trình tổng hợp các hợp chất axit hydroxamic có công thức (I) theo giải pháp hữu ích.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích sẽ mô tả một cách chi tiết hơn thông qua các phương án cụ thể được ưu tiên về quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (I) bao gồm các bước thực hiện và điều kiện kỹ thuật của từng bước thực hiện của quy trình này.

Như được thể hiện trên Hình 1, theo một phương án của giải pháp hữu ích, quy trình tổng hợp hợp chất **6f**, là hợp chất cụ thể được ưu tiên trong số các dãy chất axit hydroxamic có công thức chung (I), bao gồm các bước sau đây:

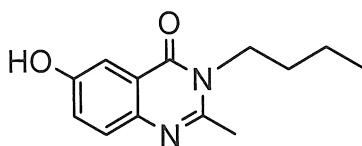
Bước 1: Tổng hợp hợp chất 2



Hợp chất 2

Đun hồi lưu hỗn hợp của axit 5-hydroxy anthranilic trong anhydrit axetic ở 150 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được đổ ra nước đá. Tủa tạo thành được lọc, rửa bằng nước cất và làm khô trong chân không thu được chất **2**, được sử dụng luôn cho các bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 3

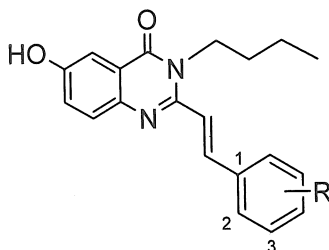


Hợp chất 3

Một hỗn hợp của hợp chất **2** (1,0 g; 5,64 mmol) và *n*-butylamin (16,92 mmol) trong axit axetic (10 mL) được đun hồi lưu ở nhiệt độ 120 °C trong 14 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bởi sắc ký lớp mỏng (*n*-hexan : etyl axetat = 1 : 1). Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng NaHCO₃ 50% đến pH = 7 và chiết với CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na₂CO₃, bốc hơi dưới áp suất giảm. Cặn sau bốc hơi được tiến hành sắc ký cột silica gel sử dụng hệ triển khai *n*-hexan : etyl axetat = 1 : 1 cho sản phẩm **3**: 3-butyl-6-hydroxy-2-methylquinazolin-4(3H)-on.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,31 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,63 (brs, 1H); 4,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 2,64 (s, 3H, CH_3); 1,74-1,70 (m, 2H); 1,50-1,46 (m, 2H); 1,0 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 162,2; 155,2; 152,4; 141,4; 128,3; 124,2; 121,2; 110,1; 44,7; 30,7; 22,8; 20,3; 13,7.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất **4f**



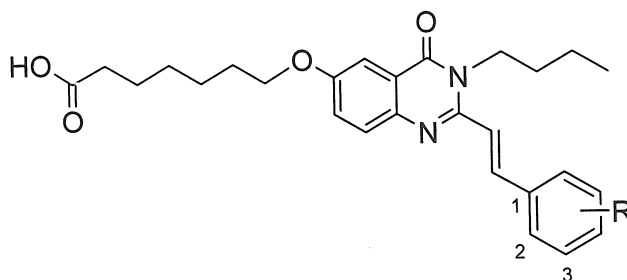
Hợp chất **4f**

(trong đó R là 3-F)

Hòa tan 3-butyl-6-hydroxy-2-methylquinazolin-4(3H)-on (**3**) và 3-flobenzandehit trong dung môi axit axetic khan; thực hiện phản ứng ở 140°C có khuấy từ và hồi lưu trong 16 giờ; hỗn hợp sản phẩm thu được sau phản ứng đem chiết CH_2Cl_2 : H_2O 3 lần, thu pha hữu cơ đem làm khan, cô quay dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô; tiếp tục kết tinh trong hệ etyl axetat : *n*-hexan, sau đó lọc rửa tinh thể bằng *n*-hexan lạnh trên phễu Buchner và làm khô trong tủ sấy, thu được sản phẩm **4f**;

Hợp chất **4f**: (*E*)-3-butyl-6-hydroxy-2-(3-flostyryl) quinazolin-4(3H)-on: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 7,81 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,53-7,44 (m, 4H); 7,37 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,16-7,12 (m, 1H); 4,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,78-1,75 (m, 2H, CH_2); 1,51-1,47 (m, 2H, CH_2); 1,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 165,6; 163,4; 158,1; 151,1; 142,2; 140,0; 139,4; 131,8; 129,7; 125,5; 124,9; 122,5; 121,9; 117,3; 114,9; 110,3; 44,4; 32,2; 21,0; 14,1.

Bước 4 : Tổng hợp chất **5f**



Hợp chất **5f**

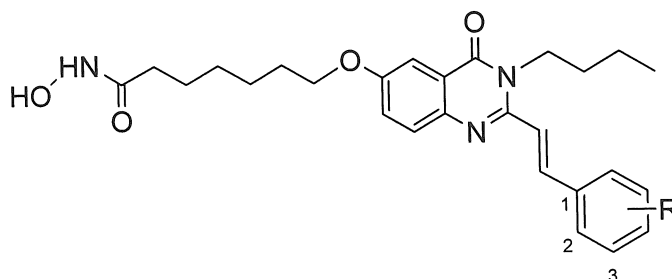
(trong đó R là 3-F)

Hỗn hợp **5f** và KOH (1,2 đương lượng) trong acetonitril (15 mL) đã được nhỏ từ từ etyl-7-bromheptanoat (1,2 đương lượng); hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60 °C trong 24 giờ; phản ứng được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng bằng cách sử dụng (*n*-hexan : etyl axetat = 1: 1) làm hệ dung môi triển khai; hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với CH₂Cl₂ (15 mL) và được chiết bằng nước (3 × 15 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô bốc hơi đến cạn; phần cặn sau đó được thủy phân trong hỗn hợp CH₂Cl₂: MeOH = 9: 1 trong điều kiện kiềm (NaOH 0,2 N trong EtOH) trong 24 giờ; hỗn hợp cuối cùng được pha loãng với CH₂Cl₂ (20 mL) và được chiết với H₂O (2 × 15 mL); pha nước được gom lại, axit hóa đến pH = 3 bằng HCl 0,2N và được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 × 15 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khan trên Na₂SO₄ khan và cô bay hơi đến cạn; hợp chất **6f** thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silica gel sử dụng CH₂Cl₂: MeOH làm hệ dung môi rửa giải;

Hợp chất **5f**: Axit (*E*)-7-((2-Butyl-3-(3-flostyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)heptanoic

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 8,50 (s, 1H, OH); 7,85 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,63-7,60 (m, 2H); 7,51-7,46 (m, 2H); 7,45 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,41 (dd, *J* = 3,0 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,23 (dt, *J* = 2,0 Hz, 8,5 Hz, 1H); 4,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 4,07 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂); 1,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂); 1,64-1,61 (m, 2H, CH₂); 1,55-1,45 (m, 2H, CH₂); 1,42-1,39 (m, 2H, CH₂); 1,35-1,22 (m, 4H, 2CH₂); 0,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 163,3; 163,5; 160,8; 157,1; 149,5; 141,4; 137,9; 130,8; 128,9; 124,5; 124,4; 121,3; 120,8; 116,0; 114,0; 113,8; 106,8; 68,1; 42,1; 37,7; 30,9; 29,1; 28,6; 26,2; 25,5; 19,4; 13,6. ESI-HRMS tìm thấy: 467,23115; tính toán C₂₇H₃₂N₂O₄ [M + H]⁺: 467,23461.

Bước 5: Tổng hợp chất **6f**



Hợp chất **6f**

(trong đó R là 3-F)

Một hỗn hợp của $\text{NH}_2\text{O-THP}$, **5f**, EDC.HCl và DMAP trong CH_2Cl_2 (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ; phản ứng được theo dõi bởi sắc ký bản mỏng bằng cách sử dụng (CH_2Cl_2 : MeOH = 30: 1) làm hệ dung môi triển khai; hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với CH_2Cl_2 (15 mL) và được chiết liên tiếp với 5% NaHCO_3 , 5% HCl và H_2O ; pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 khan và cô bay hơi đến cạn; phần cạn sau đó được hòa tan trong etanol (5 mL), làm mát bằng nước đá; benzoyl clorua (2 giọt) được thêm vào và hỗn hợp này và hỗn hợp được khuấy thêm 6 giờ; tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (10 mL) và được chiết với CH_2Cl_2 (2×15 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 khan; hợp chất **6f** thu được bằng sắc ký cột trên silica gel sử dụng CH_2Cl_2 : MeOH (20: 1) làm hệ dung môi rửa giải;

Hợp chất **6f**: (*E*)-7-((2-Butyl-3-(3-flostyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit.

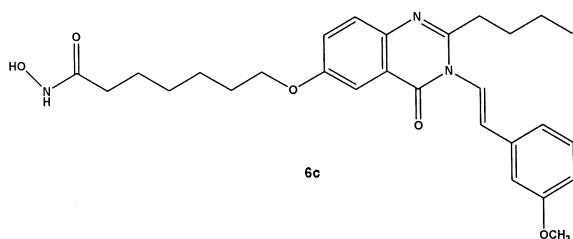
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 10,32 (s, 1H, OH); 8,65 (s, 1H, NH); 7,85 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,63-7,59 (m, 2H); 7,50-7,48 (m, 2H); 7,46 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,40 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,22 (dt, $J = 2,0$ Hz, 8,5 Hz, 1H); 4,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,76-1,73 (m, 2H, CH_2); 1,64-1,61 (m, 2H, CH_2); 1,54-1,51 (m, 2H, CH_2); 1,44-1,40 (m, 2H, CH_2); 1,39-1,30 (m, 4H, 2 CH_2); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 169,1; 163,5; 161,6; 160,8; 157,1; 149,5; 141,4; 137,9; 130,8; 128,8; 124,5; 121,3; 120,8; 116,2; 114,0; 120,9; 106,8; 68,0; 42,1; 32,2; 30,9; 28,4; 28,3; 25,2; 25,0; 19,4; 13,6. ESI-HRMS tìm thấy: 482.24058; tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 482.24551.

Tương tự, các hợp chất **6a-j** được tổng hợp theo quy trình tương tự như là quy trình tổng hợp của các dẫn xuất **6f** nêu trên. Các hợp chất này được điều chế và dữ liệu về cấu trúc của các chất này và chất trung gian được mô tả trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Công thức cấu tạo và tính chất của các hợp chất là các axit hydroxamic theo giải pháp hữu ích và các hợp chất trung gian của quy trình tổng hợp

Hợp chất	Phổ NMR	MS
 6a	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ (ppm)): 10,32 (s, 1H, OH); 8,64 (s, 1H, NH); 7,88 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H); 7,80 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H); 7,64 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H); 7,49 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H); 7,46 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,43-7,41 (m, 2H); 7,40 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H); 4,31 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H, CH ₂); 4,07 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H, CH ₂); 1,96 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H, CH ₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH ₂); 1,66-1,63 (m, 2H, CH ₂); 1,54-1,51 (m, 2H, CH ₂); 1,45-1,42 (m, 2H, CH ₂); 1,39-1,30 (m, 4H, 2CH ₂); 0,92 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H, CH ₃). ¹³ C NMR (125 MHz, DMSO-d ₆ , δ (ppm)): 169,1; 160,8; 157,0; 149,8; 141,5; 139,2; 135,3; 129,5; 128,9; 128,8; 127,9; 124,4; 120,7; 119,9; 106,8; 68,0; 42,1; 33,2; 30,8; 28,4; 28,3; 25,2; 25,0; 19,4; 13,6.	ESI-HRMS: tìm thấy: 464,25390; lý thuyết: 464,25493. C ₂₇ H ₃₄ N ₃ O ₄ [M + H] ⁺ : 464,25493.
 6b	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ (ppm)): 10,32 (s, 1H, OH); 8,63 (s, 1H, OH); 8,12 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H); 7,81 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 7,65 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 7,49 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H); 7,43-7,38 (m, 3H); 7,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H); 7,05-7,02 (m, 1H);	ESI-HRMS: tìm thấy: 494,26401; lý thuyết: 494,26550. C ₂₈ H ₃₆ N ₃ O ₅ [M + H] ⁺ : 494,26550.

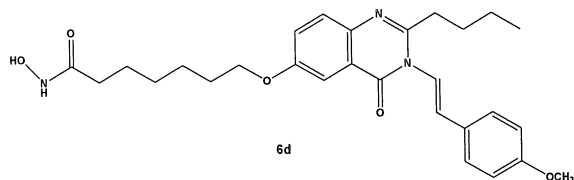
4,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂);
 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂);
 3,91 (s, 3H, OCH₃); 1,96 (t, $J =$
 6,5 Hz, 2H, CH₂); 1,76-1,73 (m,
 2H, CH₂); 1,65-1,62 (m, 2H,
 CH₂); 1,54-1,51 (m, 2H, CH₂);
 1,45-1,31 (m, 6H, 3CH₂); 0,92
 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C
 NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ
 (ppm)): 169,0; 160,8; 157,6;
 156,9; 150,1; 141,6; 134,3;
 130,9; 128,8; 128,5; 124,3;
 123,7; 117,0; 120,7; 119,8;
 111,7; 106,8; 67,9; 55,6; 42,2;
 38,0; 32,2; 30,8; 29,7; 28,4;
 25,2; 19,5; 13,6.



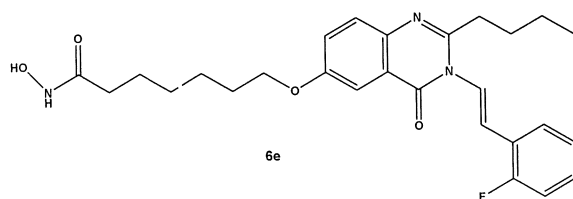
¹H NMR (500 MHz, DMSO-
 d₆, δ (ppm)): 10,32 (s, 1H,
 OH); 8,64 (s, 1H, OH); 7,84
 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,63 (d, J
 = 8,5 Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 3,0$
 Hz, 1H); 7,42-7,34 (m, 5H);
 6,99-6,97 (m, 1H); 4,31 (t, $J =$
 7,5 Hz, 2H, CH₂); 4,06 (t, $J =$
 6,5 Hz, 2H, CH₂); 3,82 (s, 3H,
 OCH₃); 1,97 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H,
 CH₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂);
 1,65-1,62 (m, 2H, CH₂); 1,54-
 1,49 (m, 2H, CH₂); 1,45-1,40
 (m, 2H, CH₂); 1,39-1,30 (m,
 4H, 2CH₂); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz,
 3H, CH₃). ¹³C NMR (125
 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)):
 169,1; 160,8; 159,6; 157,0;
 149,7; 141,5; 139,2; 136,8;
 129,9; 128,8; 124,4; 120,7;
 120,3; 120,0; 115,3; 113,0;
 106,8; 67,9; 55,2; 42,1; 32,2;

ESI-HRMS
 tìm thấy:
 494,26491; lý
 thuyết:
 C₂₈H₃₆N₃O₅
 [M + H]⁺:
 494,26550.

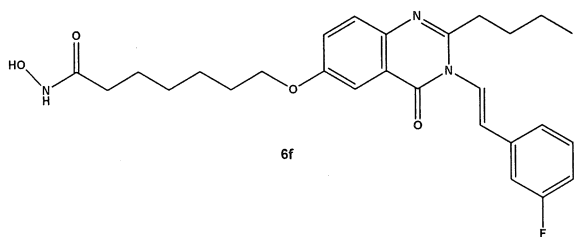
30,8; 28,4; 28,2; 25,2; 25,0;
19,4; 13,6.



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 10,32 (s, 1H, OH); 8,64 (s, 1H, OH); 7,85 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,40 (dd, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 4,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 1,96 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,76-1,73 (m, 2H, CH_2); 1,65-1,62 (m, 2H, CH_2); 1,54-1,51 (m, 2H, CH_2); 1,45-1,31 (m, 6H, 3CH_2); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 169,1; 160,9; 160,4; 156,8; 150,0; 141,7; 139,0; 129,5; 128,6; 128,0; 124,3; 120,5; 117,0; 114,3; 106,7; 67,9; 55,3; 42,0; 32,2; 30,8; 28,4; 28,3; 25,2; 25,0; 19,4; 13,6.



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 10,40 (s, 1H, OH); 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,54-7,52 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,20-7,16 (m, 2H); 5,37 (s, 2H); 4,09 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 2,58 (s, 3H, CH_3); 1,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2); 1,75 (m, 2H, CH_2); 1,52 (m, 2H, CH_2); 1,43 (m, 2H, CH_2); 1,31

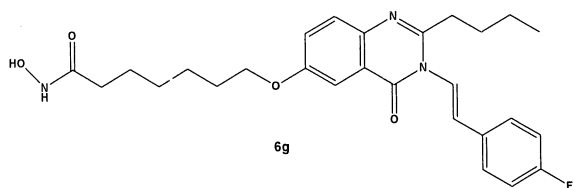


(m, 2H, CH₂). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm): 169,58; 162,95; 161,02; 160,68; 158,24; 132,12; 129,42; 129,35; 129,35; 125,69; 120,64; 116,0; 107,97; 67,71; 46,96; 32,66; 28,82; 28,76; 25,64; 25,52; 21,54.

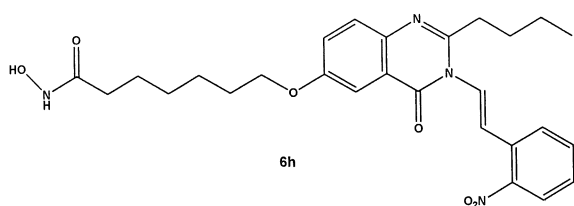
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 10,32 (s, 1H, OH); 8,65 (s, 1H, NH); 7,85 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,63-7,59 (m, 2H); 7,50-7,48 (m, 2H); 7,46 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,40 (dd, *J* = 3,0 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,22 (dt, *J* = 2,0 Hz, 8,5 Hz, 1H); 4,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 4,06 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂); 1,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂); 1,64-1,61 (m, 2H, CH₂); 1,54-1,51 (m, 2H, CH₂); 1,44-1,40 (m, 2H, CH₂); 1,39-1,30 (m, 4H, 2CH₂); 0,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 169,1; 163,5; 161,6; 160,8; 157,1; 149,5; 141,4; 137,9; 130,8; 128,8; 124,5; 121,3; 120,8; 116,2; 114,0; 120,9; 106,8; 68,0; 42,1; 32,2; 30,9; 28,4; 28,3; 25,2; 25,0; 19,4; 13,6.

ESI-HRMS tìm thấy: 482,24058; lý thuyết: C₂₇H₃₃FN₃O₄ [M + H]⁺: 482,24551.

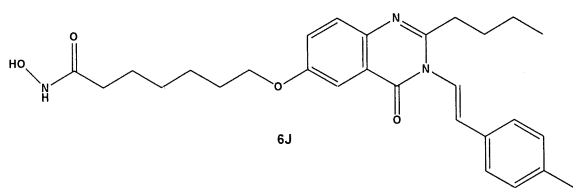
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 10,33 (s, 1H, OH); 8,64 (s, 1H, NH); 7,88 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,63-7,59 (m, 2H); 7,50-7,48 (m, 2H); 7,46 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,40 (dd, *J* = 3,0 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,22 (dt, *J* = 2,0 Hz, 8,5 Hz, 1H); 4,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 4,06 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂); 1,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂); 1,64-1,61 (m, 2H, CH₂); 1,54-1,51 (m, 2H, CH₂); 1,44-1,40 (m, 2H, CH₂); 1,39-1,30 (m, 4H, 2CH₂); 0,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 169,1; 163,5; 161,6; 160,8; 157,1; 149,5; 141,4; 137,9; 130,8; 128,8; 124,5; 121,3; 120,8; 116,2; 114,0; 120,9; 106,8; 68,0; 42,1; 32,2; 30,9; 28,4; 28,3; 25,2; 25,0; 19,4; 13,6.



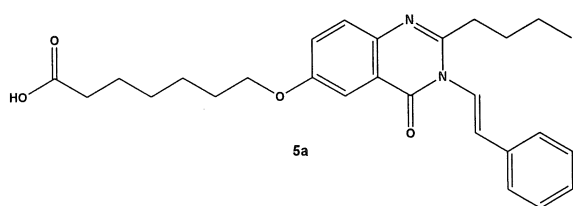
(t, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,86 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,41 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,35 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 4,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,77-1,72 (m, 2H, CH₂); 1,66-1,60 (m, 2H, CH₂); 1,55-1,50 (m, 2H, CH₂); 1,46-1,42 (m, 2H, CH₂); 1,41-1,30 (m, 4H, 2CH₂); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 169,1; 161,8; 160,8; 160,0; 149,7; 141,5; 138,0; 132,0; 120,2; 128,8; 124,4; 120,7; 119,6; 115,9; 106,8; 68,0; 42,1; 32,2; 30,9; 28,4; 28,3; 25,2; 25,0; 19,4; 13,6.



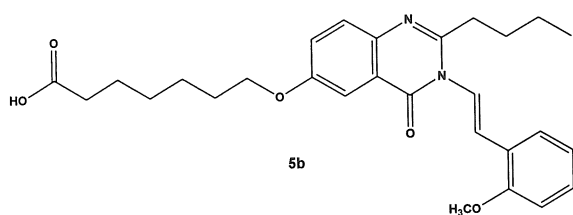
¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ (ppm)): 11,33 (s, 1H, OH); 8,65 (s, 1H, NH); 8,15 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H); 8,09-8,6 (m, 2H); 7,84 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,67 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H); 7,65 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H); 7,51 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H); 7,44 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz, 1H); 7,43-7,41 (m, 1H); 4,31 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H, CH ₂); 4,09 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H, CH ₂); 1,97 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H, CH ₂); 1,79-1,73 (m, 2H, CH ₂); 1,69-1,63 (m, 2H, CH ₂); 1,57-1,51 (m, 2H, CH ₂); 1,48-1,43 (m, 2H, CH ₂); 1,40-1,31 (m, 4H, 2CH ₂); 0,92 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz,	ESI-HRMS tìm thấy: 509,24113; lý thuyết: C ₂₇ H ₃₃ N ₄ O ₆ [M + H] ⁺ : 509,24001.
---	--



(d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, J thuyết: $C_{28}H_{36}N_3O_4$
 $= 8,0$ Hz, 2H); 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,40 (dd, $J = 2,5$ Hz, 8,5
 $[M + H]^+$: 478,27058.
 Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H);
 4,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2);
 2,34 (s, 3H, CH_3); 1,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,76-1,73
 (m, 2H, CH_2); 1,65-1,60 (m, 2H, CH_2); 1,54-1,50 (m, 2H, CH_2); 1,45-1,42 (m, 2H, CH_2);
 1,39-1,30 (m, 4H, 2 CH_2); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C
 NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 169,1; 160,9; 156,9;
 149,9; 141,6; 139,3; 139,2; 132,6; 129,5; 128,9; 128,7;
 127,9; 124,4; 120,6; 118,5; 106,8; 68,0; 42,1; 32,2; 30,8;
 28,4; 28,3; 25,2; 25,0; 21,0; 19,4; 13,6.



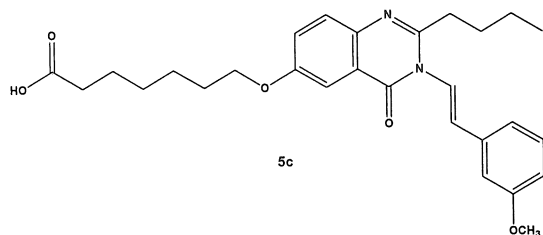
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 12,04 (brs, 1H, OH); 7,88 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,46 (d, J thuyết: $C_{27}H_{33}N_2O_4$
 $[M + H]^+$: 449,24403.
 $= 8,0$ Hz, 1H); 7,43-7,41 (m, 2H); 7,40-7,37 (m, 1H); 4,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 4,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 2,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,77-1,74 (m, 2H, CH_2); 1,66-1,63 (m, 2H, CH_2); 1,55-1,50 (m, 2H, CH_2); 1,46-1,41 (m, 2H, CH_2); 1,39-1,33 (m, 4H,



2CH₂); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 174,4; 160,8; 157,0; 149,8; 141,5; 139,2; 135,3; 129,5; 128,9; 128,7; 127,9; 124,4; 120,7; 120,0; 106,8; 68,0; 42,1; 33,6; 30,8; 28,4; 28,2; 25,2; 24,4; 19,4; 14,0.

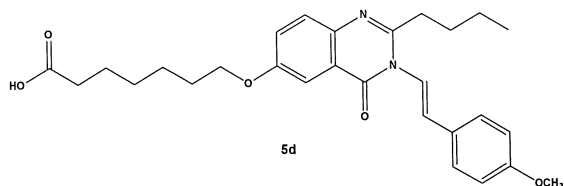
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 8,54 (s, 1H, OH); 8,11 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,43-7,38 (m, 3H); 7,24 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 1,89 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂); 1,67-1,62 (m, 2H, CH₂); 1,48-1,44 (m, 2H, CH₂); 1,43-1,36 (m, 4H, 2CH₂); 1,32-1,28 (m, 2H, CH₂); 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 177,1; 174,6; 160,9; 157,6; 157,0; 150,1; 141,6; 134,4; 130,9; 128,8; 128,6; 124,4; 123,7; 120,8; 119,9; 111,7; 106,8; 68,1; 55,6; 42,3; 38,2; 30,8; 29,2; 28,6; 26,4; 25,5; 19,5; 13,6.

ESI-HRMS tìm thấy: 479,25143; lý thuyết: 479,25460. C₂₈H₃₅N₂O₅ [M + H]⁺:



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 8,51 (s, 1H, OH); 7,84 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,40 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,38-7,34 (m, 4H); 6,99-6,97 (m, 1H); 4,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 1,90 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,77-1,73 (m, 2H, CH_2); 1,65-1,62 (m, 2H, CH_2); 1,49-1,43 (m, 2H, CH_2); 1,43-1,36 (m, 2H, CH_2); 1,38-1,34 (m, 2H, CH_2); 1,32-1,28 (m, 2H, CH_2); 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 166,2; 160,9; 159,6; 157,0; 141,5; 139,1; 136,8; 129,9; 128,8; 124,4; 120,7; 120,3; 120,0; 115,3; 113,0; 106,8; 68,1; 55,2; 42,0; 37,9; 30,8; 29,1; 28,6; 26,3; 25,5; 19,4; 13,6.

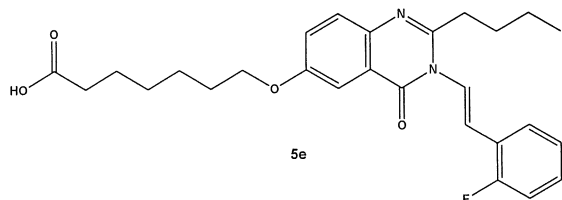
ESI-HRMS tìm thấy: 479,25155; lý thuyết: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 479,25051



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 8,53 (s, 1H, OH); 7,85 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,39 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 4,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 1,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,76-1,73 (m, 2H, CH_2); 1,65-1,62

ESI-HRMS tìm thấy: 479,25033; lý thuyết: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 479,25460.

(m, 2H, CH₂); 1,47-1,35 (m, 6H, 3CH₂); 1,32-1,28 (m, 2H, CH₂); 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 160,6; 160,2; 156,6; 149,7; 141,4; 138,6; 129,0; 128,2; 127,9; 123,8; 120,3; 116,9; 114,1; 107,1; 68,0; 41,9; 55,0; 42,0; 37,8; 30,5; 28,8; 28,3; 26,0; 25,1; 19,0.

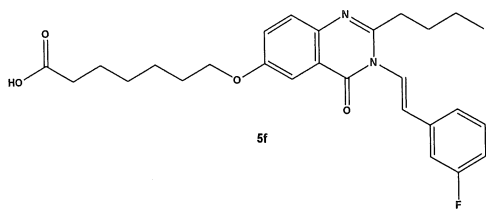


¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 8,53 (s, 1H, OH); 8,0-7,95 (m, 2H); 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,50-7,45 (m, 3H); 7,42 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,34-7,30 (m, 2H); 4,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 4,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 3,46-3,42 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂); 1,67-1,64 (m, 2H, CH₂); 1,47-1,36 (m, 4H, 2CH₂); 1,32-1,28 (m, 2H,); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 176,7; 161,1; 160,5; 157,0; 149,2; 141,2; 130,8; 128,7; 124,5; 120,6; 123,9; 122,8; 122,1; 106,7; 120,6; 115,6; 107,1; 68,1; 42,0; 37,8; 30,5; 28,8; 28,3; 26,0; 25,1; 19,0; 13,1.

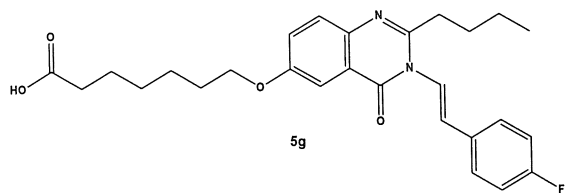
ESI-HRMS tìm thấy: 467,23101; lý thuyết: C₂₇H₃₂FN₂O₄ [M + H]⁺: 467,23461.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 8,50 (s, 1H, OH); 7,85 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,63-7,60 (m, 2H, CH₂); 7,50-7,45 (m, 3H); 7,42 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,34-7,30 (m, 2H); 4,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 4,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 3,46-3,42 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂); 1,67-1,64 (m, 2H, CH₂); 1,47-1,36 (m, 4H, 2CH₂); 1,32-1,28 (m, 2H,); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 176,7; 161,1; 160,5; 157,0; 149,2; 141,2; 130,8; 128,7; 124,5; 120,6; 123,9; 122,8; 122,1; 106,7; 120,6; 115,6; 107,1; 68,1; 42,0; 37,8; 30,5; 28,8; 28,3; 26,0; 25,1; 19,0; 13,1.

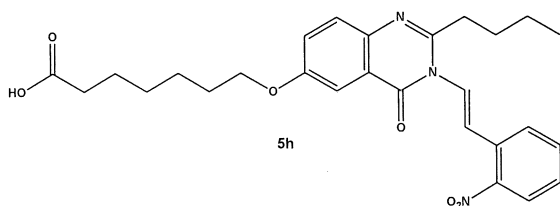
ESI-HRMS tìm thấy: 467,23115; lý thuyết: C₂₇H₃₂FN₂O₄ [M + H]⁺: 467,23461.



(m, 2H); 7,51-7,46 (m, 2H); $C_{27}H_{32}FN_2O_4$
 7,45 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,41 [M + H]⁺:
 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 467,23461.
 7,23 (dt, $J = 2,0$ Hz, 8,5 Hz,
 1H); 4,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H,
 CH₂); 4,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H,
 CH₂); 1,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H,
 CH₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂);
 1,64-1,61 (m, 2H, CH₂); 1,55-
 1,45 (m, 2H, CH₂); 1,42-1,39
 (m, 2H, CH₂); 1,35-1,22 (m,
 4H, 2CH₂); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz,
 3H, CH₃). ¹³C NMR (125
 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)):
 163,3; 163,5; 160,8; 157,1;
 149,5; 141,4; 137,9; 130,8;
 128,9; 124,5; 124,4; 121,3;
 120,8; 116,0; 114,0; 113,8;
 106,8; 68,1; 42,1; 37,7; 30,9;
 29,1; 28,6; 26,2; 25,5; 19,4;
 13,6.



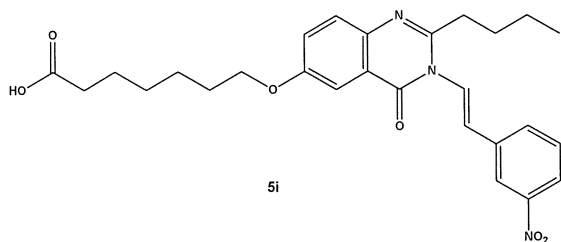
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ESI-HRMS
 δ (ppm)): 8,51 (s, 1H, OH); tìm thấy:
 7,87 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,86 (d, 467,23107; lý
 $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,61 (d, thuyết:
 9,0 Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 3,0$ $C_{27}H_{32}FN_2O_4$
 Hz, 1H); 7,38 (dd, $J = 3,0$ Hz, [M + H]⁺:
 9,0 Hz, 1H); 7,34 (d, $J = 15,5$ 467,23461.
 Hz, 1H); 7,27 (t, $J = 8,5$ Hz,
 2H); 4,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H,
 CH₂); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H,
 CH₂); 2,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H,
 CH₂); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂);
 1,65-1,62 (m, 2H, CH₂); 1,54-
 1,51 (m, 2H, CH₂); 1,45-1,33
 (m, 6H, 3CH₂); 0,92 (t, $J = 7,5$
 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125
 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)):



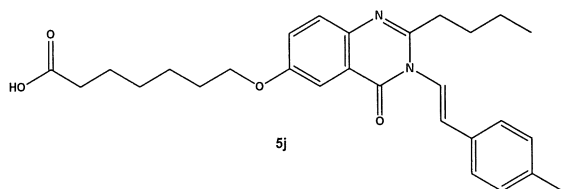
174,5; 163,7; 161,7; 160,8;
157,0; 149,7; 141,5; 138,0;
132,0; 130,1; 128,7; 124,3;
120,6; 119,5; 115,9; 106,7;
67,9; 42,1; 33,6; 30,8; 28,4;
28,2; 25,2; 24,4; 19,4; 13,6.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ESI-HRMS
 δ (ppm)): 11,08 (s, 1H, OH); tìm thấy:
8,13 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 8,08 493,22021; lý
(t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,82 (t, $J =$ thuyết:
8,0 Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 8,0$ C₂₇H₃₂N₃O₆
Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, [M + H]⁺:
1H); 7,49 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 493,22129.
7,42 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,41-
7,39 (m, 1H); 4,30 (t, $J = 7,5$
Hz, 2H, CH₂); 4,08 (t, $J = 6,5$
Hz, 2H, CH₂); 2,22 (t, $J = 7,5$
Hz, 2H, CH₂); 1,78-1,74 (m,
2H, CH₂); 1,65-1,62 (m, 2H,
CH₂); 1,55-1,52 (m, 2H, CH₂);
1,46-1,42 (m, 2H, CH₂); 1,40-
1,33 (m, 4H, 2CH₂); 0,92 (t, $J =$
7,5 Hz, 3H, CH₃). ^{13}C NMR
(125 MHz, DMSO- d_6 , δ
(ppm)): 174,4; 160,7; 157,3;
149,0; 148,3; 141,2; 133,7;
133,6; 130,2; 130,1; 129,2;
128,9; 124,6; 124,4; 120,9;
106,8; 68,0; 42,2; 33,6; 30,9;
28,4; 28,2; 25,2; 24,4; 19,4;
13,6.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ESI-HRMS
 δ (ppm)): 11,94 (s, 1H, OH); tìm thấy:
8,63 (s, 1H); 8,26 (d, $J = 8,0$ 493,22011; lý
Hz, 1H); 8,22 (d, $J = 8,0$ Hz, thuyết:
1H); 7,97 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); C₂₇H₃₂N₃O₆
7,73 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,64 (d, [M + H]⁺:

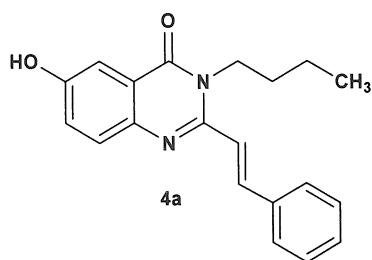


$J = 9,0$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,42 (dd, $J = 2,5$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 4,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 4,08 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 2,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,78-1,74 (m, 2H, CH₂); 1,65-1,62 (m, 2H, CH₂); 1,55-1,52 (m, 2H, CH₂); 1,46-1,42 (m, 2H, CH₂); 1,40-1,33 (m, 4H, 2CH₂); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 174,4; 160,8; 157,2; 149,4; 148,4; 141,4; 137,2; 136,9; 134,0; 130,3; 128,9; 124,4; 123,6; 122,8; 122,2; 120,9; 106,8; 68,0; 42,1; 33,6; 30,9; 28,4; 28,2; 25,2; 24,4; 19,4; 13,6.



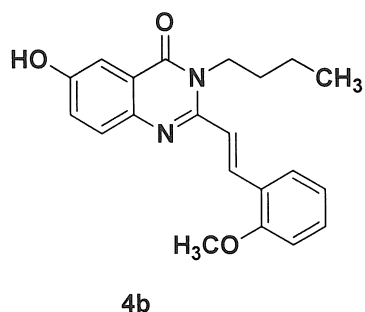
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ESI-HRMS δ (ppm)): 11,09 (s, 1H, OH); 7,84 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,40 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,33 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 4,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 4,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 2,35 (s, 3H, CH₃); 2,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,76-1,74 (m, 2H, CH₂); 1,65-1,62 (m, 2H, CH₂); 1,55-1,52 (m, 2H, CH₂); 1,46-1,42 (m, 2H, CH₂); 1,40-1,33 (m, 4H, 2CH₂); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 11,09 (s, 1H, OH); 7,84 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,40 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,33 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 4,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 4,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH₂); 2,35 (s, 3H, CH₃); 2,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 1,76-1,74 (m, 2H, CH₂); 1,65-1,62 (m, 2H, CH₂); 1,55-1,52 (m, 2H, CH₂); 1,46-1,42 (m, 2H, CH₂); 1,40-1,33 (m, 4H, 2CH₂); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 174,4; 160,8; 157,2; 149,4; 148,4; 141,4; 137,2; 136,9; 134,0; 130,3; 128,9; 124,4; 123,6; 122,8; 122,2; 120,9; 106,8; 68,0; 42,1; 33,6; 30,9; 28,4; 28,2; 25,2; 24,4; 19,4; 13,6.

ESI-HRMS tìm thấy: 463,25168; lý thuyết: 463,25968. C₂₈H₃₅N₂O₄ [M + H]⁺:

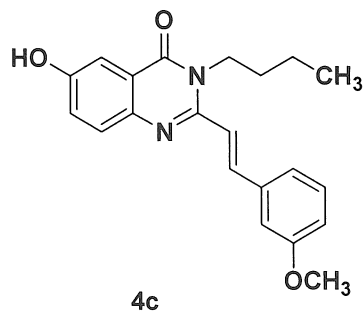


(ppm)): 174,2; 160,9; 156,9; 149,9; 141,6; 139,3; 139,2; 132,6; 129,5; 128,7; 127,9; 124,4; 120,6; 118,6; 106,8; 67,9; 42,1; 33,6; 30,8; 28,4; 28,2; 25,2; 24,4; 21,0; 19,4; 13,6.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 7,82 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,52 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,46-7,43 (m, 2H); 7,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 4,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,78-1,75 (m, 2H, CH_2); 1,51-1,46 (m, 2H, CH_2); 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 163,5; 157,9; 151,5; 142,3; 141,4; 137,0; 130,7; 130,0; 129,6; 128,8; 125,5; 122,4; 120,3; 110,3; 44,4; 32,2; 21,1; 14,1.



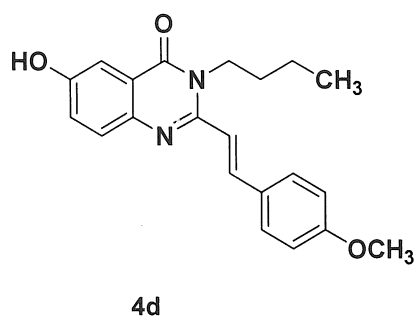
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 10,09 (s, 1H, OH); 7,81 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,79 (trùng chập, 2H); 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,39 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,28 (dd, $J = 3,0$ Hz, 8,5 Hz, 1H); 4,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 3,38 (s, 3H, OCH_3); 1,62-1,59 (m, 2H, CH_2); 1,38-1,36 (m, 2H, CH_2); 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125



MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 160,76 (C=O); 156,08; 148,77; 140,36; 137,35; 134,37; 133,81; 129,53; 128,84; 128,77; 124,02; 121,00; 120,63; 109,08; 55,24; 42,05; 30,89; 19,44; 13,60.

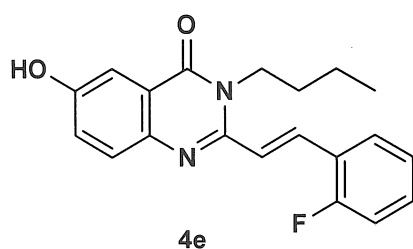
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, δ (ppm)): 7,64 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,35-7,28 (m, 2H); 7,25-7,22 (m, 2H); 7,19 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 4,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 1,76-1,73 (m, 2H, CH₂); 1,50-1,45 (m, 2H, CH₂); 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, δ (ppm)): 163,4; 161,6; 157,9; 151,4; 142,3; 141,4; 138,3; 131,0; 129,6; 125,5; 122,4; 121,2; 120,6; 116,4; 113,9; 110,3; 55,8; 44,4; 32,1; 21,0; 14,1.

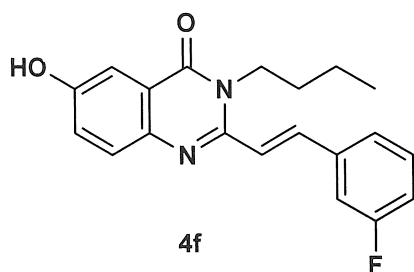


¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 10,03 (s, 1H, OH); 7,81 (d, J = 15,0 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 3,0 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 15,0 Hz, 1H); 7,0 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH₂); 4,26 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 1,65-1,60 (m, 2H, CH₂); 1,41-1,33 (m, 2H, CH₂); 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125

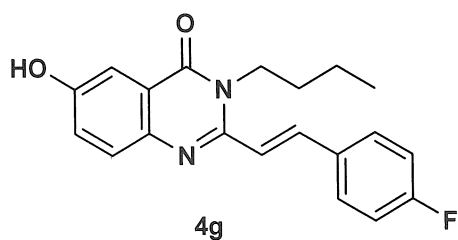
MHz, DMSO-d₆, δ (ppm)): 160,84; 160,35; 155,78; 149,2; 140,54; 138,55; 129,44; 128,60; 123,97; 120,77; 117,11; 114,32; 109,03; 55,24; 41,98; 30,84; 19,45; 13,61.



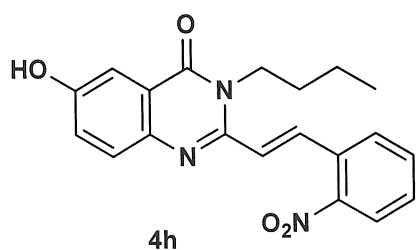
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, δ (ppm)): 7,95 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H- β); 7,78-7,75 (m, 1H); 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H- α); 7,33 (dd, J = 2,5 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,29-7,26 (m, 2H); 7,23-7,19 (m, 1H); 4,31 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 1,80-1,77 (m, 2H, CH₂); 1,52-1,48 (m, 2H, CH₂); 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, δ (ppm)): 163,6; 161,6; 157,9; 151,1; 142,4; 133,8; 132,2; 130,4; 129,9; 125,9; 125,4; 124,8; 123,4; 122,6; 117,1; 110,5; 44,4; 32,2; 21,0; 14,0.



¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, δ (ppm)): 7,81 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,53-7,44 (m, 4H); 7,37 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,16-7,12 (m, 1H); 4,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 1,78-1,75 (m, 2H, CH₂); 1,51-1,47 (m, 2H, CH₂); 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, δ (ppm)):

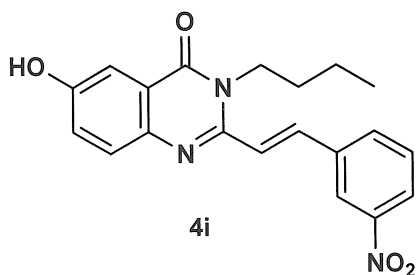


^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 7,83 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,77-7,74 (m, 2H); 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,34 (dd, $J = 2,5$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,29 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,22-7,18 (m, 2H); 4,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,81-1,75 (m, 2H, CH_2); 1,52-1,48 (m, 2H, CH_2); 1,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 165,9; 163,5; 157,9; 151,5; 142,3; 140,1; 133,5; 130,9; 129,6; 125,5; 122,5; 120,3; 117,0; 110,3; 44,4; 32,2; 21,0; 14,1.

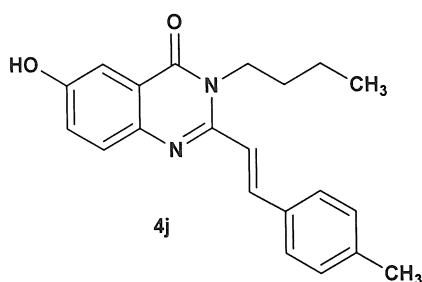


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 8,15 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 8,06-8,04 (dd, $J = 1,0$ Hz, 8,5 Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,34-7,31 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 4,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_2); 1,80-1,74 (m, 2H, CH_2); 1,51-1,44 (m, 2H, CH_2); 1,01 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 163,4; 158,4; 150,4; 150,1; 142,1; 135,9;

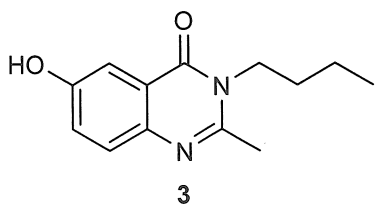
134,6; 132,1; 131,1; 130,1; 130,0;
125,7; 125,6; 125,4; 122,7; 110,4;
44,5; 32,3; 21,0; 14,1.



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 10,12 (s, 1H, OH); 8,60 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H); 8,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,20 (dd, $J = 1,5$ Hz, 8,0 Hz, 1H); 7,93 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,28 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 4,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,64-1,61 (m, 2H, CH_2); 1,39-1,34 (m, 2H, CH_2); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 160,7; 156,3; 148,5; 148,4; 140,3; 137,3; 136,4; 133,9; 130,2; 128,9; 124,0; 123,5; 122,9; 122,1; 121,1; 109,1; 42,0; 30,9; 19,4; 13,6.



^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 7,91 (d, $J = 10$ Hz, 2H); 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,26-7,22 (m, 2H); 7,06 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 4,26 (m, 2H, CH_2); 2,39 (s, 3H, CH_3); 1,82-1,80 (m, 2H, CH_2); 1,52-1,50 (m, 2H, CH_2); 1,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 162,4; 154,4; 149,9; 142,2; 140,4; 139,9; 133,2; 129,7; 129,2; 127,7; 124,3; 121,4; 118,1; 110,6; 43,7; 31,3; 21,4; 20,3; 13,7.

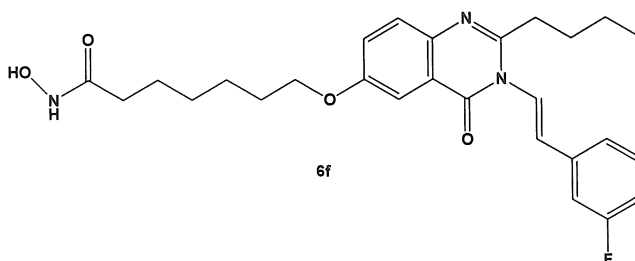


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 7,85 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 3,0 Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,63 (brs, 1H); 4,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 2,64 (s, 3H, CH₃); 1,74-1,70 (m, 2H); 1,50-1,46 (m, 2H); 1,0 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 162,2; 155,2; 152,4; 141,4; 128,3; 124,2; 121,2; 110,1; 44,7; 30,7; 22,8; 20,3; 13,7.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn thông qua các ví dụ minh họa cho giải pháp hữu ích.

Ví dụ 1: Quy trình tổng hợp chất 6f



Bước 1

Đun hồi lưu hỗn hợp của axit 5-hydroxy anthranilic (5,0 g; 32,67 mmol) và anhydrit axetic ở 150 °C trong 2 giờ; hỗn hợp sau đó được đổ ra nước đá; tủa tạo thành được lọc, rửa bằng nước cất và làm khô trong chân không thu được chất **2** (5,03 g; 87%), được sử dụng luôn cho các bước tiếp theo;

Bước 2

Một hỗn hợp của hợp chất **2** (1,0 g; 5,64 mmol) và *n*-butylamin (16,92 mmol) trong axit axetic (10 mL) được đun hồi lưu ở nhiệt độ 120 °C trong 14 giờ; tiến trình phản ứng được kiểm tra bởi sắc ký lớp mỏng (*n*-hexan : etyl axetat = 1 : 1); hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng NaHCO₃ 50% đến pH = 7 và chiết với CH₂Cl₂ (3 × 20 mL); pha hữu cơ

được tách ra, làm khan bằng Na_2CO_3 , bốc hơi dưới áp suất giảm; cặn sau bốc hơi được tiến hành sắc ký cột silica gel sử dụng hệ triển khai *n*-hexan : etyl axetat = 1 : 1 cho sản phẩm **3** (92%): (3-butyl-6-hydroxy-2-methylquinazolin-4(3H)-on);

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,31 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,63 (brs, 1H); 4,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 2,64 (s, 3H, CH_3); 1,74-1,70 (m, 2H); 1,50-1,46 (m, 2H); 1,0 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 162,2; 155,2; 152,4; 141,4; 128,3; 124,2; 121,2; 110,1; 44,7; 30,7; 22,8; 20,3; 13,7.

Bước 3

Hòa tan 3-butyl-6-hydroxy-2-methylquinazolin-4(3H)-on (**3**) và 3-flobenzandehit trong dung môi axit axetic khan; thực hiện phản ứng ở 140°C có khuấy từ và hồi lưu trong 16 giờ; hỗn hợp sản phẩm thu được sau phản ứng đem chiết CH_2Cl_2 : H_2O 3 lần, thu pha hữu cơ đem làm khan, cô quay dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô; tiếp tục kết tinh trong hệ *n*-hexan: etyl axetat, sau đó lọc rửa tinh thể bằng *n*-hexan lạnh trên phễu Buchner và làm khô trong tủ sấy, thu được sản phẩm **4f**;

Hợp chất **4f**: (*E*)-3-butyl-6-hydroxy-2-(3-flostyryl) quinazolin-4(3H)-on: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 7,81 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,53-7,44 (m, 4H); 7,37 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,16-7,12 (m, 1H); 4,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,78-1,75 (m, 2H, CH_2); 1,51-1,47 (m, 2H, CH_2); 1,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 165,6; 163,4; 158,1; 151,1; 142,2; 140,0; 139,4; 131,8; 129,7; 125,5; 124,9; 122,5; 121,9; 117,3; 114,9; 110,3; 44,4; 32,2; 21,0; 14,1.

Bước 4

Hỗn hợp của **4f** (1,96 mmol) và KOH (2,35 mmol) trong axetonitril (15 mL) đã được nhỏ từ từ etyl-7-bromheptanoat (2,35 mmol); hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 24 giờ; phản ứng được theo dõi bởi TLC bằng cách sử dụng (*n*-hexan: etyl axetat = 1: 1) làm hệ dung môi triển khai; hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với CH_2Cl_2 (15 mL) và được chiết bằng nước (3×15 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô bốc hơi đến cặn; phần cặn sau đó được thủy phân trong hỗn hợp CH_2Cl_2 : MeOH = 9: 1 trong điều kiện kiềm (NaOH 0,2 N trong EtOH) trong 24 giờ; hỗn hợp cuối cùng được pha loãng với CH_2Cl_2 (20 mL) và được chiết với H_2O (2×15 mL); pha nước được gom lại, axit hóa đến pH = 3 bằng HCl 0,2N và được chiết bằng CH_2Cl_2 (3×15 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 và cô bay hơi đến cặn; hợp chất **5f** thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silica gel sử dụng CH_2Cl_2 : MeOH làm hệ dung môi rửa giải;

Hợp chất **5f**: (81%): Axit (*E*)-7-((2-Butyl-3-(3-flostyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)heptanoic

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 8,50 (s, 1H, OH); 7,85 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,63-7,60 (m, 2H); 7,51-7,46 (m, 2H); 7,45 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,41 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,23 (dt, $J = 2,0$ Hz, 8,5 Hz, 1H); 4,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 4,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,76-1,73 (m, 2H, CH_2); 1,64-1,61 (m, 2H, CH_2); 1,55-1,45 (m, 2H, CH_2); 1,42-1,39 (m, 2H, CH_2); 1,35-1,22 (m, 4H, 2 CH_2); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 163,3; 163,5; 160,8; 157,1; 149,5; 141,4; 137,9; 130,8; 128,9; 124,5; 124,4; 121,3; 120,8; 116,0; 114,0; 113,8; 106,8; 68,1; 42,1; 37,7; 30,9; 29,1; 28,6; 26,2; 25,5; 19,4; 13,6. ESI-HRMS tìm thấy: 467,23115; tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 467,23461.

Bước 5

Một hỗn hợp của NH_2OTHP (120 mg; 1,02 mmol; 1 đương lượng), **5f** (1,0 đương lượng), EDC.HCl (194 mg; 1,02 mmol; 1 đương lượng), DMAP (61 mg; 0,5 mmol; 0,5 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ; phản ứng được theo dõi bởi sắc ký bản mỏng sử dụng hệ dung môi triển khai (CH_2Cl_2 : MeOH = 30: 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với CH_2Cl_2 (15 mL) và được chiết liên tiếp với 5% NaHCO_3 , 5% HCl và H_2O ; pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 khan và cô bay hơi đến cạn; phần cặn sau đó được hòa tan trong etanol (5 mL), làm mát bằng nước đá; benzoyl clorua (2 giọt) được thêm vào và hỗn hợp này và hỗn hợp được khuấy thêm 6 giờ; tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (10 mL) và được chiết với CH_2Cl_2 (2×15 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na_2SO_4 ; hợp chất **6f** thu được bằng sắc ký cột trên silica gel sử dụng CH_2Cl_2 : MeOH (20: 1) làm hệ dung môi rửa giải;

Hợp chất **6f**: (66%) (*E*)-7-((2-Butyl-3-(3-flostyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-*N*-hydroxyheptanamit.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 10,32 (s, 1H, OH); 8,65 (s, 1H, NH); 7,85 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,63-7,59 (m, 2H); 7,50-7,48 (m, 2H); 7,46 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,40 (dd, $J = 3,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H); 7,22 (dt, $J = 2,0$ Hz, 8,5 Hz, 1H); 4,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,76-1,73 (m, 2H, CH_2); 1,64-1,61 (m, 2H, CH_2); 1,54-1,51 (m, 2H, CH_2); 1,44-1,40 (m, 2H, CH_2); 1,39-1,30 (m, 4H, 2 CH_2); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 169,1; 163,5; 161,6; 160,8; 157,1; 149,5; 141,4; 137,9; 130,8; 128,8; 124,5; 121,3; 120,8; 116,2; 114,0; 120,9; 106,8; 68,0; 42,1; 32,2; 30,9; 28,4; 28,3; 25,2; 25,0; 19,4; 13,6. ESI-HRMS tìm thấy: 482,24058; tính toán $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$:

482,24551.

Ví dụ 2: Thử nghiệm hoạt tính sinh học của các hợp chất thu được

Ví dụ 2a: Phương pháp nuôi cấy tế bào *in vitro*

Các dòng tế bào ung thư (TBUT) được nuôi cấy dưới dạng đơn lớp trong môi trường nuôi cấy DMEM với thành phần kèm theo bao gồm 2 mM L-glutamin, 10 mM HEPES, và 1,0 mM natri pyruvat. Ngoài ra, 10% huyết thanh phôi bò (fetal bovine serum - FBS (GIBCO)) còn được bổ sung thêm.

Tế bào được cấy chuyển sau 3-5 ngày với tỷ lệ 1:3 và nuôi trong tủ ẩm CO₂ ở điều kiện nhiệt độ 37°C, 5% CO₂.

Ví dụ 2b: Phép thử sinh học xác định độ độc tế bào (cytotoxic assay)

Phương pháp thử độ độc tế bào *in vitro* được Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute - NCI) xác nhận là phép thử độ độc tế bào chuẩn nhằm sàng lọc, phát hiện các chất có khả năng kìm hãm sự phát triển hoặc tiêu diệt TBUT ở điều kiện *in vitro*. Phép thử này được thực hiện theo phương pháp được đề cập trong các tài liệu sau đây:

A. Monks, D.; et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines; Journal of National Cancer Institute. 83 (11), 757-766 (1991);

D. A. Scudiero, et al. Evaluation of a soluble Tetrazolium/Formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines; Cancer Research. 48, 4827-4833(1988);

L. B. S. Kardono, et al. Cytotoxic and antimalarial constituents of the roots of *Eurycoma longifolia*; J. Nat. Prod., 54 (5) 1360-1367(1991);

M. C. Alley, et al. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. Cancer Research. 48, 589-601 (1988);

R. H. Shoemaker, et al. Application of high-throughput, molecular-targeted screening to anticancer drug discovery. Curr. Top. Med. Chem.; 3(2), 229-246 (2002).

Phép thử tiến hành xác định hàm lượng tổng protein tế bào dựa vào mật độ quang học (OD - Optical Density) đo được khi thành phần protein của tế bào được nhuộm bằng Sulforhodamin B (SRB). Giá trị OD của máy đo tỷ lệ thuận với lượng SRB gắn với phân tử protein, do đó lượng tế bào càng nhiều (lượng protein càng nhiều) thì giá trị OD càng lớn. Phép thử được thực hiện trong điều kiện cụ thể như sau:

- Chất thử (20 µl) pha trong DMSO 10% được đưa vào các giếng của khay 96 giếng để có nồng độ sàng lọc là 100 µg/ml. Chất thử có hoạt tính được xác định IC₅₀ nhờ dải

nồng độ 100 µg/ml, 20 µg/ml, 4 µg/ml và 0,8 µg/ml;

- Trypsin hóa tế bào thí nghiệm để làm rời tế bào và đếm trong buồng đếm để điều chỉnh mật độ cho phù hợp với thí nghiệm;

- Thêm vào các giếng thí nghiệm lượng tế bào phù hợp (trong 180 µl môi trường) và để chúng phát triển trong vòng từ 3-5 ngày;

- Một khay 96 giếng khác không có chất thử nhưng có TBUT (180 µl) sẽ được sử dụng làm đối chứng ngày 0. Sau 1 giờ, đĩa đối chứng ngày 0 sẽ được cố định tế bào bằng axit tricloaxetic (TCA);

- Sau giai đoạn phát triển trong tủ ấm CO₂, tế bào được cố định vào đáy giếng bằng TCA trong 30 phút, được nhuộm bằng SRB trong 1 giờ ở 37°C. Loại bỏ SRB và các giếng thí nghiệm được rửa 3 lần bằng 5% axit axetic rồi để khô trong không khí ở nhiệt độ phòng;

- Cuối cùng, sử dụng 10 mM Tris Base không được đệm để hòa tan lượng SRB đã bám và nhuộm các phân tử protein, đưa lên máy lắc đĩa lắc nhẹ trong 10 phút và sử dụng máy ELISA Plate Reader (Bio-Rad) để đọc kết quả về hàm lượng màu của chất nhuộm SRB qua phổ hấp phụ ở bước sóng 515 nm. Khả năng sống sót của tế bào khi có mặt chất thử sẽ được xác định bằng công thức sau:

$$\% \text{ sống sót} = [(OD_{(\text{chất thử})} - OD_{(\text{ngày 0})}) \times 100] / [OD_{(\text{đối chứng âm})} - OD_{(\text{ngày 0})}]$$

$$\% \text{ ức chế} = 100\% - \% \text{ sống sót}$$

- Các phép thử được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. SAHA (Sigma) luôn được sử dụng như là chất đối chứng dương và được thử nghiệm ở các nồng độ 10 µg/ml, 2 µg/ml, 0,4 µg/ml và 0,08 µg/ml;

- DMSO 10% luôn được sử dụng như đối chứng âm. Giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50% sự phát triển) sẽ được xác định nhờ vào phần mềm máy tính Table Curve. Chất thử nào có IC₅₀ < 20 µg/ml (với chất chiết thô hoặc với phân đoạn hóa học), hoặc IC₅₀ < 4 µg/ml (với hoạt chất tinh khiết) sẽ được xem là có hoạt tính gây độc tế bào và có khả năng ức chế sự phát triển hoặc tiêu diệt TBUT.

Các hợp chất là các axit hydroxamic chứa hệ liên hợp quinazolinon được thử tác dụng kháng với 3 dòng tế bào ung thư (TBUT) bao gồm MCF-7, SK-LU-1 và HepG-2. Kết quả là hợp chất (*E*)-7-((2-butyl-4-oxo-3-styryl-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-*N*-hydroxyheptanamit (**6a**) thể hiện hoạt tính kháng ung thư mạnh đối với cả 3 dòng tế bào ung thư gan (HepG-2), vú (MCF-7) và phổi (SK-LU-1) ở IC₅₀ lần lượt là: 3,62; 5,90 và 3,98 µg/mL. Hợp chất (*E*)-7-((2-butyl-3-(3-metoxystyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-

yl)oxy)-*N*-hydroxyheptanamit (**6c**) thể hiện hoạt tính kháng ung thư mạnh đối với cả 3 dòng tế bào ung thư gan (HepG-2), vú (MCF-7) và phổi (SK-LU-1) ở IC₅₀ lần lượt là: 3,46; 3,55 và 3,32 µg/mL.

Hợp chất (*E*)-7-((2-butyl-3-(3-flostyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-*N*-hydroxyheptanamit (**6f**) thể hiện hoạt tính kháng ung thư mạnh đối với cả 3 dòng tế bào ung thư gan (HepG-2), vú (MCF-7) và phổi (SK-LU-1) ở IC₅₀ lần lượt là 1,90; 1,86 và 1,13 µg/mL.

Kết quả cụ thể được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây

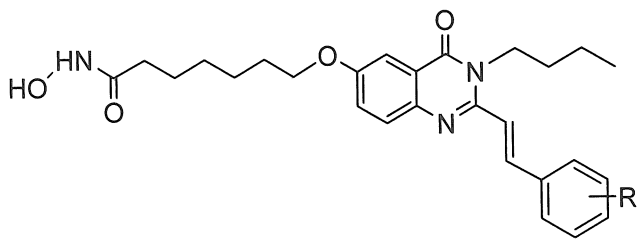
Bảng 2: Hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của các hợp chất tổng hợp theo giải pháp hữu ích

TT	Nhóm thế (R)	Hoạt tính độc tế bào (IC ₅₀ , µg/mL)/dòng tế bào		
		HepG-2	MCF-7	SKLu-1
6a	H	3,62±0,59	5,90±0,72	3,98±0,57
6b	2-OCH ₃	10,52±1,99	9,12±1,69	9,27±1,23
6c	3-OCH ₃	3,46±0,51	3,55±0,58	3,32±0,37
6d	4-OCH ₃	11,50±1,85	13,13±1,21	10,36±1,59
6e	2-F	5,35±0,50	6,73±0,15	6,19±1,99
6f	3-F	1,90±0,46	1,86±0,37	1,13±0,48
6g	4-F	6,74±0,36	6,91±0,59	5,92±0,75
6h	2-NO ₂	4,61±0,49	9,92±1,21	6,37±0,89
6i	3-NO ₂	29,09±2,13	40,41±3,63	43,62±4,60
6j	4-CH ₃	9,68±0,42	8,31±0,99	7,33±0,19
SAHA		0,30±0,01	1,9±0,02	0,039±0,04

Chất chuẩn SAHA có hoạt tính ức chế các dòng tế bào ung thư gan HepG-2 (ATCC-HB-8065), ung thư vú MCF-7 (ATCC-HTB-22) và ung thư phổi SK-LU-1 (ATCC-HTB-57) với IC₅₀ lần lượt là 0,30; 1,90 và 0,039 µg/mL. Các giá trị là giá trị trung bình của 3 lần thử nghiệm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất axit hydroxamic có công thức chung (I):



(I)

trong đó R là phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm: H; 2-OCH₃; 3-OCH₃; 4-OCH₃; 2-F; 3-F; 4-F; 2-NO₂; 3-NO₂; 4-CH₃.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-4-oxo-3-styryl-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6a**).

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-3-(2-metoxystyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6b**).

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-3-(3-metoxystyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6c**).

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-3-(4-metoxystyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6d**).

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-3-(2-flostyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6e**).

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-3-(3-flostyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6f**).

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-3-(4-flostyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6g**).

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-3-(2-nitrostyryl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6h**).

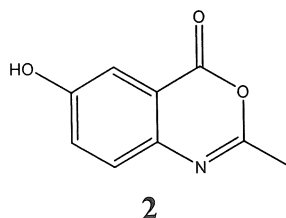
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-3-(3-nitrostyryl)-4-oxo-

3,4-đihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6i**).

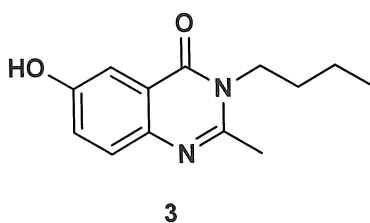
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (E)-7-((2-butyl-3-(4-methylstyryl)-4-oxo-3,4-đihydroquinazolin-6-yl)oxy)-N-hydroxyheptanamit (**6j**).

12. Quy trình tổng hợp hợp chất (**6f**) theo điểm 7, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

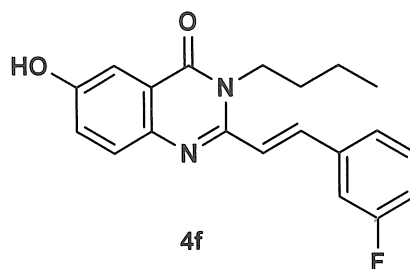
i) đun hồi lưu hỗn hợp của axit 5-hydroxy anthranilic (5,0 g; 32,67 mmol) và anhydrit axetic ở 150 °C trong 2 giờ; hỗn hợp sau đó được đổ ra nước đá; tủa tạo thành được lọc, rửa bằng nước cất và làm khô trong chân không thu được chất **2** (5,03 g; 87%), được sử dụng luôn cho các bước tiếp theo;



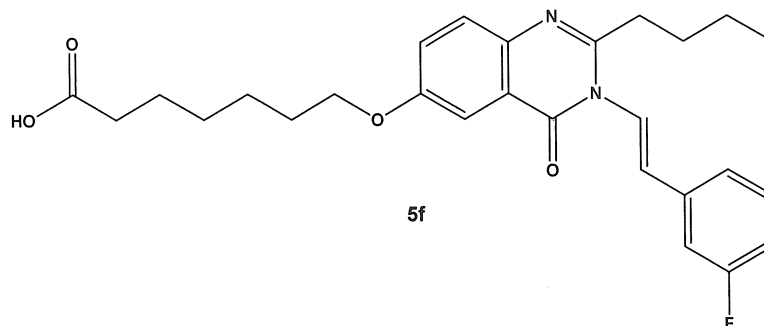
ii) một hỗn hợp của hợp chất **2** và *n*-butylamin trong axit axetic (10 mL) được đun hồi lưu ở nhiệt độ 120 °C trong 14 giờ; tiến trình phản ứng được kiểm tra bởi sắc ký lớp mỏng (*n*-hexan : etyl axetat = 1 : 1); hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng NaHCO₃ 50% đến pH = 7 và chiết với CH₂Cl₂ (3 × 20 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na₂CO₃, bốc hơi dưới áp suất giảm; cặn sau bốc hơi được tiến hành sắc ký cột silica gel sử dụng hệ triển khai *n*-hexan : etyl axetat = 1 : 1 cho sản phẩm **3**: (3-butyl-6-hydroxy-2-methylquinazolin-4(3*H*)-on);



iii) hòa tan 3-butyl-6-hydroxy-2-methylquinazolin-4(3*H*)-on (**3**) và 3-flobenzandehit trong dung môi axit axetic khan; thực hiện phản ứng ở 140°C có khuấy từ và hồi lưu trong 16 giờ; hỗn hợp sản phẩm thu được sau phản ứng đem chiết CH₂Cl₂ : H₂O 3 lần, thu pha hữu cơ đem làm khan, cô quay dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô; tiếp tục kết tinh trong hệ etyl axetat : *n*-hexan, sau đó lọc rửa tinh thể bằng *n*-hexan lạnh trên phễu Buchner và làm khô trong tủ sấy, thu được sản phẩm **4f**;

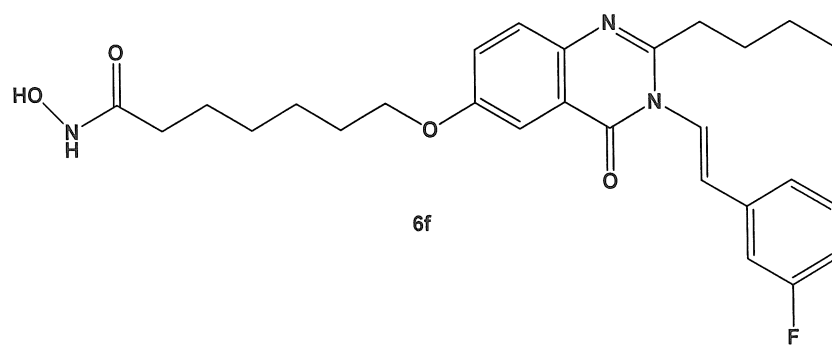


iv) hợp chất **4f** và KOH (1,2 đương lượng) trong axetonitril (15 mL) đã được nhỏ từ từ etyl-7-bromoheptanoat (1,2 eq); hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 24 giờ; phản ứng được theo dõi bởi sắc ký bản mỏng bằng cách sử dụng (n-hexan: etyl axetat = 1: 1) làm hệ dung môi triển khai; hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với CH₂Cl₂ (15 mL) và được chiết bằng nước (3 × 15 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô bốc hơi đến cạn; phần cặn sau đó được thủy phân trong hỗn hợp CH₂Cl₂: MeOH = 9: 1 trong điều kiện kiềm (NaOH 0,2 N trong EtOH) trong 24 giờ; hỗn hợp cuối cùng được pha loãng với CH₂Cl₂ (20 mL) và được chiết với H₂O (2 × 15 mL); pha nước được gom lại, axit hóa đến pH = 3 bằng HCl 0,2N và được chiết bằng CH₂Cl₂ (3 × 15 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na₂SO₄ khan và cô bay hơi đến cạn; hợp chất **5f** thu được bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silica gel sử dụng CH₂Cl₂: MeOH làm hệ dung môi rửa giải;



v) một hỗn hợp NH₂OTHP (120 mg; 1,02 mmol; 1 đương lượng) và hợp chất **5f** (1,0 đương lượng), EDC.HCl (194 mg; 1,02 mmol, 1 đương lượng), DMAP (61 mg; 0,5 mmol; 0,5 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ; phản ứng được theo dõi bởi TLC sử dụng hệ dung môi triển khai (CH₂Cl₂: MeOH = 30: 1); hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với CH₂Cl₂ (15 mL) và được chiết liên tiếp với 5% NaHCO₃, 5% HCl và H₂O; pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na₂SO₄ khan và cô bay hơi đến cạn; phần cặn sau đó được hòa tan trong etanol (5 mL), làm mát bằng nước đá; benzoyl clorua (2 giọt) được thêm vào hỗn hợp này và hỗn hợp được khuấy thêm 6 giờ; tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H₂O (10 mL) và được chiết với CH₂Cl₂ (2 × 15 mL); pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng Na₂SO₄ khan; hợp chất **6f** thu được bằng sắc ký cột trên silica gel sử dụng CH₂Cl₂: MeOH (20: 1) làm hệ dung

môi rửa giải.



Hình. 1

