



(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) 
1-0019981

(51)⁷ **C07D 235/04, A61K 31/4184, A61P**
25/00, 29/00, 35/00, C07D 235/06,
235/08, 235/10, 235/12, 235/16, 235/22,
401/04, 403/04

(13) **B**

(21) 1-2008-00852

(22) 01.08.2006

(86) PCT/SG2006/000217 01.08.2006

(87) WO2007/030080 15.03.2007

(30) 60/714,827 08.09.2005 US

60/783,819 21.03.2006 US

(45) 26.11.2018 368

(43) 27.10.2008 247

(73) MEI PHARMA, INC. (US)

3611 Valley Centre Drive, Suite 500, San Diego, California 92130, United States of America

(72) CHEN, Dizhong (CN), DENG, Weiping (CN), LEE, Ken, Chi, Lik (SG), LYE, Pek Ling (MY), SUN, Eric, T (US), WANG, Haishan (SG), YU, Niefang (CN)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **HỢP CHẤT (1H-BENZOIMIDAZOL-5-YL)-N-HYDROXY-ACRYLAMIT ĐƯỢC THỂ HAI LẦN Ở VỊ TRÍ 1,2, ĐƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất là chất ức chế histon deaxetylaza. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất 1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit được thể hai lần ở vị trí 1,2, được phẩm chứa hợp chất này và phương pháp tổng hợp. Các hợp chất này có thể được sử dụng làm thuốc để điều trị các rối loạn tăng sinh cũng như các bệnh khác liên quan đến các enzym có hoạt tính histon deaxetylaza (HDAC).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hydroxamat là chất ức chế histon deaxetylaza (histone deacetylase - HDAC). Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng, được phẩm chứa hợp chất này và phương pháp tổng hợp. Các hợp chất này có thể được sử dụng làm thuốc để điều trị rối loạn tăng sinh cũng như các bệnh khác liên quan đến các enzym có hoạt tính histon deaxetylaza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cấu trúc của chất nhiễm sắc cục bộ thường được xem là yếu tố quan trọng trong việc điều hoà sự biểu hiện gen. Cấu trúc của chất nhiễm sắc, một phức chất protein-ADN, chịu ảnh hưởng lớn bởi những cải biến sau dịch mã của các histon là thành phần của protein. Quá trình axetyl hoá histon thuận nghịch là yếu tố quan trọng trong việc điều hoà sự biểu hiện gen bằng cách làm thay đổi khả năng xâm nhập của các nhân tố phiên mã vào ADN. Thông thường, mức axetyl hoá histon gia tăng liên quan đến hoạt tính phiên mã gia tăng, trong khi mức axetyl hoá giảm đi liên quan đến hoạt tính ức chế sự biểu hiện gen [xem tài liệu: Wadem P.A., Hum. Mol. Genet. 10, 693-698 (2001), De Ruijter A.J.M. et al, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. Ở các tế bào bình thường, histon deaxetylaza (HDAC) và histon axetyltransferaza cùng kiểm soát mức axetyl hoá histon để duy trì trạng thái cân bằng. Việc ức chế HDAC làm tích tụ histon được axetyl hoá, dẫn đến các đáp ứng tế bào phụ thuộc vào loại tế bào, như chết tế bào tiền định, hoại tử, biệt hoá, sự sống sót của tế bào, ức chế quá trình tăng sinh và kìm hãm tế bào.

Các chất ức chế HDAC đã được nghiên cứu về hiệu quả điều trị của chúng đối với tế bào ung thư. Ví dụ, axit hydroxamic của suberoylanilic (Suberoylanilide Hydroxamic Acid - SAHA) là chất gây kích thích mạnh đối với sự biệt hoá và/hoặc chết tế bào tiền định trong các dòng tế bào bệnh tăng sinh nguyên hồng

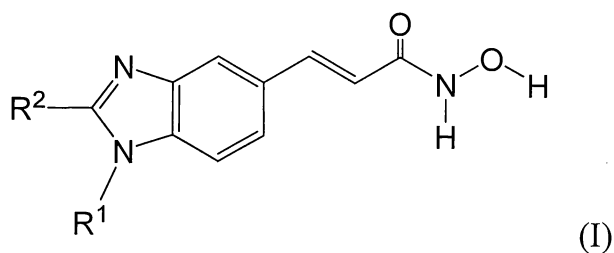
cầu tủy bào, bàng quang, và u tủy ở chuột [xem tài liệu: Richon V.M. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. Mỹ, 93: 5705-5708 (1996), Richon V.M. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. Mỹ, 95: 3003-3007 (1998)]. SAHA đã được biết là làm ức chế quá trình sinh trưởng của tế bào ung thư tuyến tiền liệt in vitro và in vivo [xem tài liệu: Butler L.M. et al, Cancer Res. 60, 5165-5170 (2000)]. Các chất ức chế HDAC khác đã được nghiên cứu rộng rãi về hoạt tính chống ung thư là trichostatin A (TSA) và trapoxin B [xem tài liệu: Yoshida M. et al, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), Kijima M. et al, J. Biol. Chem., 268, 22429 (1993)]. Trichostatin A là chất ức chế thuận nghịch đối với HDAC của động vật có vú. Trapoxin B là tetrapeptit vòng, đó là chất ức chế không thuận nghịch đối với HDAC của động vật có vú. Tuy nhiên, do tính không ổn định in vivo của các hợp chất này nên chúng ít được dùng làm thuốc chống ung thư. Gần đây, các chất ức chế HDAC khác có phân tử nhỏ đã có thể sử dụng được để đánh giá về mặt lâm sàng [US 6,552,065]. Các hợp chất ức chế HDAC khác đã được thông báo trong tài liệu chuyên ngành [xem tài liệu: Bouchain G. et al, J. Med. Chem., 46, 820-830 (2003)] và các tư liệu patent [WO 03/066579 A2]. Hoạt tính in vivo của các chất ức chế này có thể được đánh giá trực tiếp dựa vào khả năng của chúng làm tăng lượng histon được axetyl hoá trong mẫu sinh học. Các chất ức chế HDAC đã được thông báo là cản trở quá trình thoái hoá thần kinh, ví dụ, chất ức chế HDAC làm ngừng quá trình thoái hoá thần kinh phụ thuộc polyglutamin [xem tài liệu: Nature, 413(6857): 739-43, 18.10.2001]. Ngoài ra, các chất ức chế HDAC cũng đã được biết là có tác dụng ức chế quá trình tạo ra xytokin như TNF, IFN, IL-1, các chất này đã được biết là có liên quan đến bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch. [xem tài liệu: J. Biol. Chem. 1990; 265(18): 10232-10237; Science, 1998; 281: 1001-1005; Dinarello C.A., Moldawer L.L., Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis, A primer for clinicians, 3rd Edition, Amgen Inc., 2002].

Tuy nhiên, vẫn cần tạo ra những chất ức chế HDAC khác với mong muốn là chúng có được các tính chất dược lý hữu ích và tốt hơn để điều trị bệnh như bệnh ung thư, bệnh thoái hoá thần kinh, các rối loạn liên quan đến tình trạng tạo mạch và viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch. Để đáp ứng nhu cầu này, nhiều cấu trúc gốc hữu cơ nhỏ đã được nghiên cứu với nhiều hệ dị vòng, đặc biệt là hệ dị vòng có

hai vòng. Một hệ dị vòng đã được nghiên cứu là hệ vòng benzimidazol. Giờ đây các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng việc chọn đúng các nhóm thế trên vòng 5 cạnh của hệ vòng benzimidazol sẽ tạo ra một họ hợp chất có tính chất dược động học cải thiện so với những hợp chất đã biết. Các hợp chất trong họ hợp chất này có độ ổn định vi thể và vì vậy có thời gian bán huỷ trong huyết tương cao hơn so với những hợp chất đã biết. Các hợp chất trong họ hợp chất này thường có thời gian tác dụng dài hơn do mức độ tiếp xúc in vivo (tức là, diện tích dưới đường cong, $AUC_{0-\text{cuối cùng}}$) lớn hơn, nhờ đó tạo ra profin ức chế sự phát triển khối u tốt hơn ở các mô hình ghép khác loài.

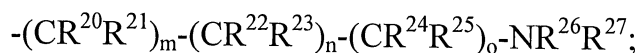
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó

R^1 là nhóm heteroaryl tùy ý được thế, nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế hoặc nhóm có công thức:



R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkylalkyl, alkoxyalkyl, $R^{11}S(O)R^{13}$ -, $R^{11}S(O)_2R^{13}$ -, $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13}$ -, $R^{11}SO_2N(R^{12})R^{13}$ -, $R^{11}N(R^{12})C(O)R^{13}$ -, $R^{11}N(R^{12})SO_2R^{13}$ -, $R^{11}N(R^{12})C(O)N(R^{12})R^{13}$ - và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm: H, C_1 - C_6 alkyl và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

X và Y là giống nhau hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halogen, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl,

heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, alkoxyheteroaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy, heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyloxy, -amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, $-\text{COOH}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^6$, $-\text{OR}^6$ axyl và $-\text{NR}^7\text{R}^8$, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^4 được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl và axyl; mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl và alkynyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^{13} là liên kết hoặc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: alkyl, alkenyl và alkynyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

mỗi nhóm R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl,

haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, arylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, alkoxyheteroaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, heteroxycloalkyloxy, aryloxy, arylalkyloxy, phenoxy, benzyloxy heteroaryloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, sulfonyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, arylsulfonyl, arylsulfinyl -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế; hoặc

R²⁰ và R²¹ có thể cùng nhau tạo thành nhóm có công thức =O hoặc =S, và/hoặc

R²² và R²³ có thể cùng nhau tạo thành nhóm có công thức =O hoặc =S, và/hoặc

R²⁴ và R²⁵ có thể cùng nhau tạo thành nhóm có công thức =O hoặc =S;

mỗi nhóm R²⁶ và R²⁷ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, arylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, heteroxycloalkyloxy, aryloxy, arylalkyloxy, heteroaryloxy, amino, alkylamino, aminoalkyl, axylamino, arylamino, phenoxy, benzyloxy, COOH, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, sulfonyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfonyl, arylsulfinyl, aminosulfonyl, SR⁵ và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế,

hoặc R²⁶ và R²⁷ kết hợp với nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế;

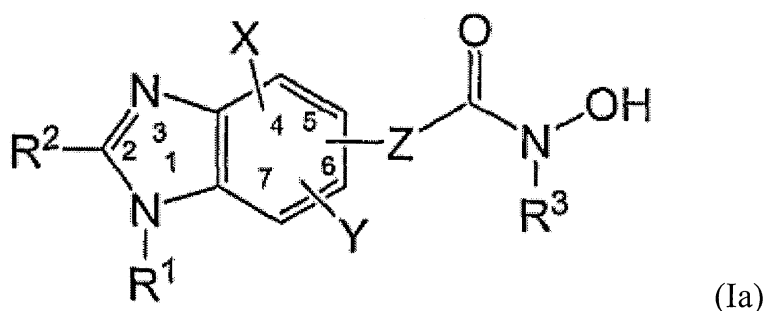
Z được chọn từ nhóm bao gồm: -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-,

C₃-C₆ alkylen, C₃-C₆ alkenylen, C₃-C₆ alkynylen, C₃-C₆ xycloalkyl, không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₄ alkyl;

m, n và o là các số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4;

hoặc muối hoặc tiền dược chất được dụng của chúng.

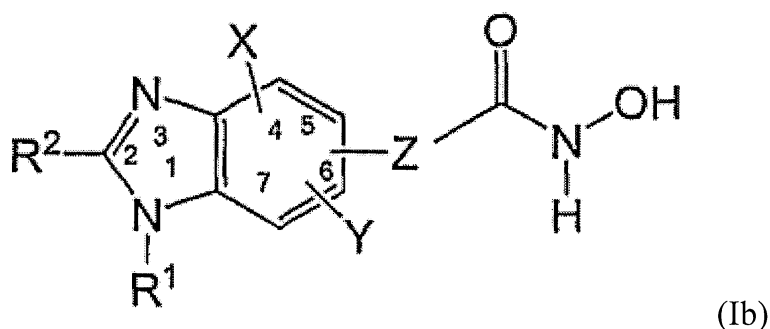
Theo một phương án của sáng chế, R⁴ là H và hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (Ia):



hoặc muối hoặc tiền dược chất được dụng của chúng,

trong đó R¹, R², R³, X, Y và Z là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác, R³ và R⁴ là H và hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (Ib):



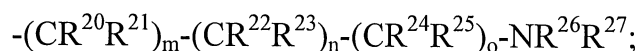
hoặc muối hoặc tiền dược chất được dụng của chúng,

trong đó R¹, R², X, Y và Z là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

Giống như với nhóm bất kỳ của các hợp chất có liên quan về cấu trúc có ứng dụng cụ thể, một số nhóm nhất định sẽ được ưu tiên đối với các hợp chất có

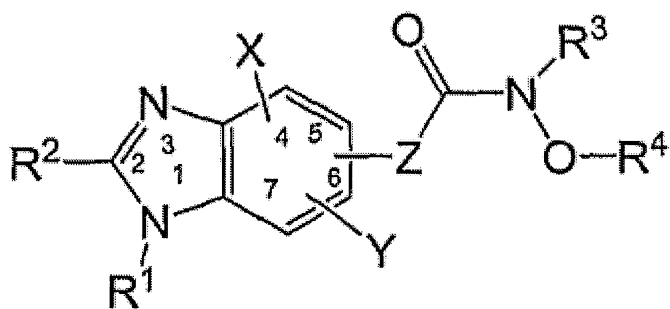
công thức (I), (Ia) và (Ib) tùy theo mục đích sử dụng cuối cùng của chúng.

Theo một phương án, nhóm R^1 là nhóm có công thức:



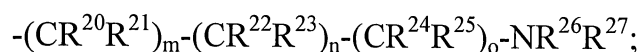
trong đó m, n và o là các số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4.

Do đó, theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

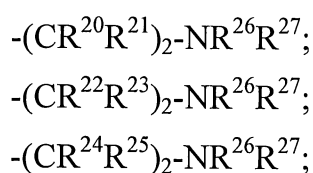
trong đó R^1 là nhóm có công thức:

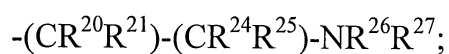
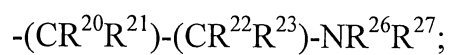


và R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z, R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , m, n và o là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

Vì giá trị của m, n và o là các số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4, nên tổng m+n+o là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 và 12. Theo một phương án, tổng m+n+o là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 và 8. Theo một phương án khác, tổng m+n+o là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4. Theo một phương án khác, tổng m+n+o là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 2 và 3.

Theo một phương án cụ thể, tổng m+n+o bằng 2. Khi đó, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

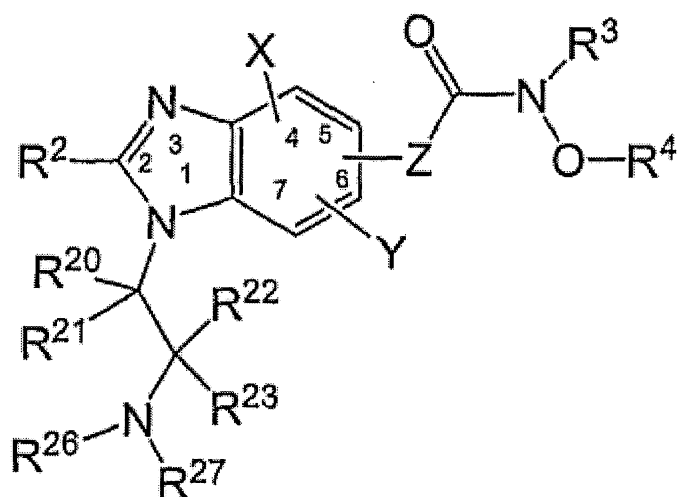




Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^1 là nhóm có công thức:



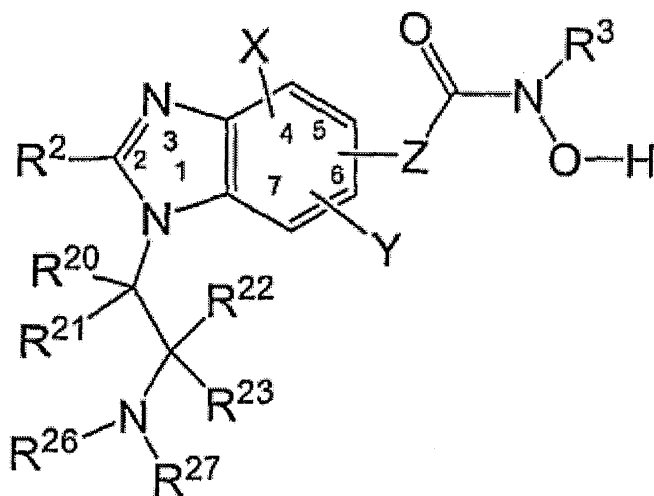
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{26} và R^{27} là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

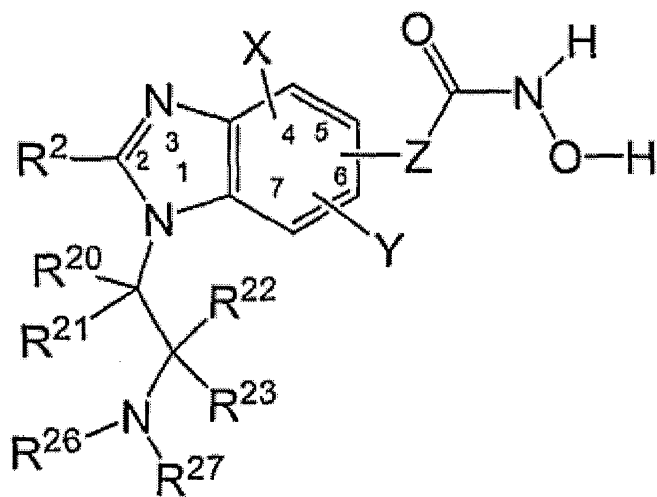
Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^4 là H và hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (IIa):



(IIa)

trong đó X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{26} và R^{27} là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

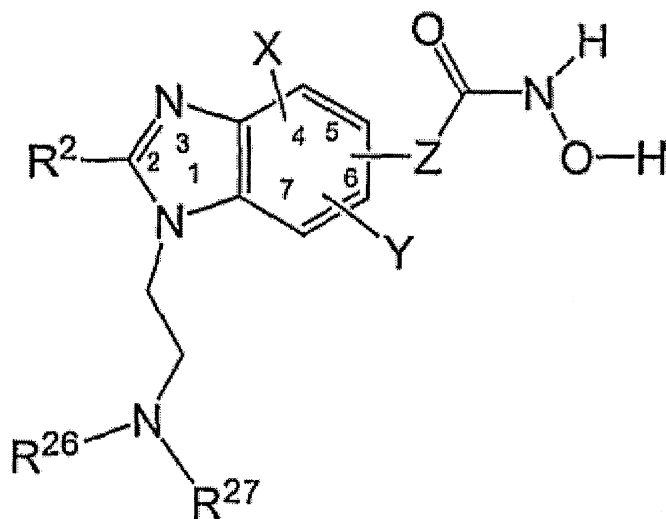
Theo một dạng cụ thể khác của phương án này, R^3 là H và hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (IIb):



(IIb)

trong đó X, Y, Z, R^2 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{26} và R^{27} là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

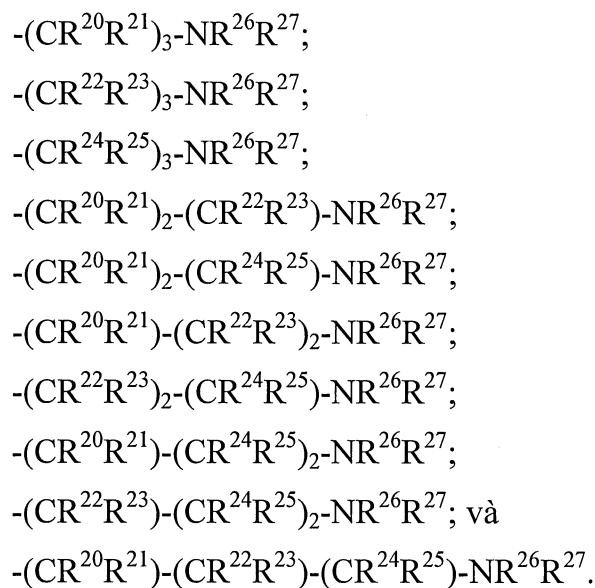
Theo một dạng cụ thể khác nữa của phương án này, các nhóm R^{20} , R^{21} , R^{22} và R^{23} là H và hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (IIc):



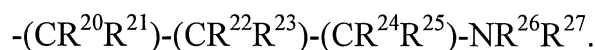
(IIc)

trong đó X, Y, Z, R^2 , R^{26} và R^{27} là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

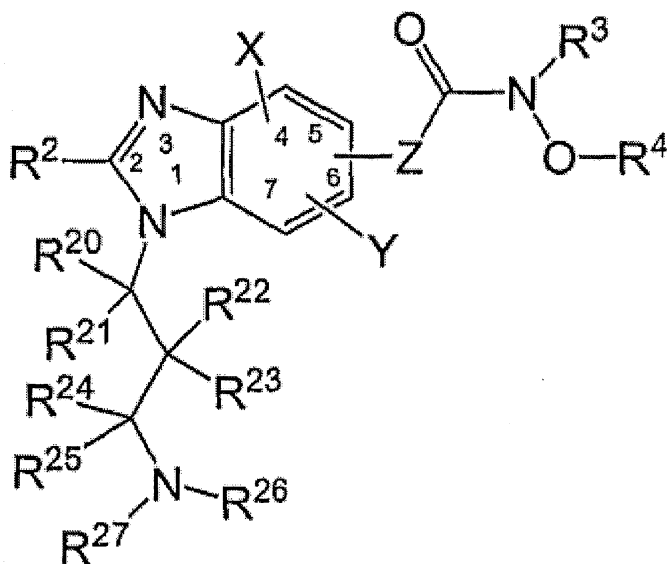
Theo một phương án khác, tổng $m+n+o$ bằng 3. Khi đó, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^1 là nhóm có công thức:



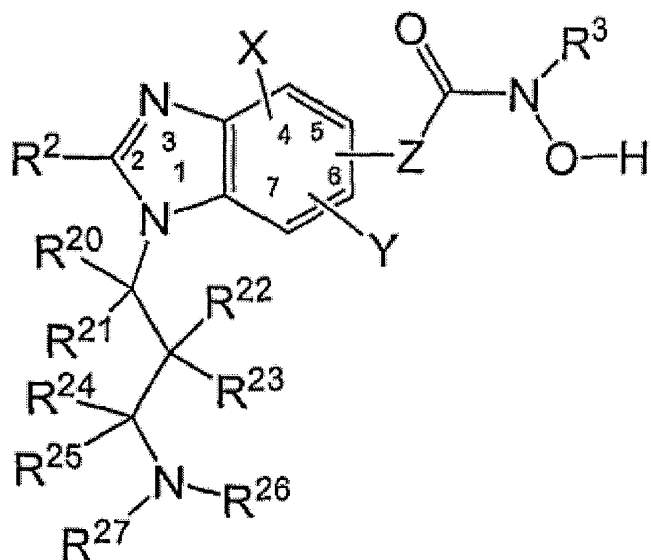
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (III):



(III)

trong đó X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} và R^{27} là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

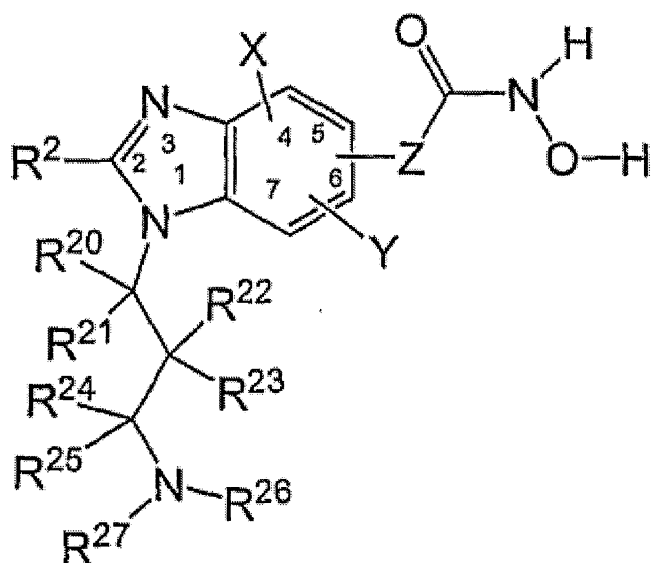
Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^4 là H và hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (IIIa):



(IIIa)

trong đó X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} và R^{27} là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

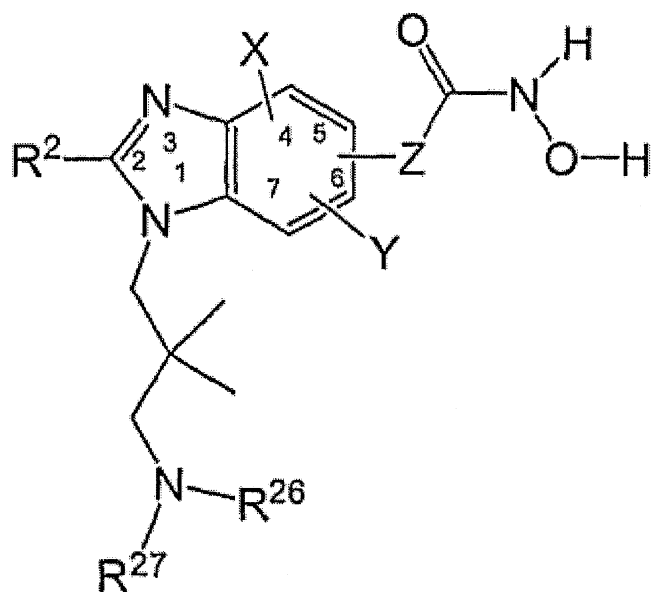
Theo một dạng cụ thể khác của phương án này, R^3 là H và hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (IIIb):



(IIIb)

trong đó X, Y, Z, R^2 , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} và R^{27} là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

Theo một dạng cụ thể khác nữa của phương án này, các nhóm R^{20} , R^{21} , R^{24} và R^{25} là H, và các nhóm R^{22} và R^{23} là methyl, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (IIIc):



(IIIc)

trong đó X, Y, Z, R^2 , R^{26} và R^{27} là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I).

Trong mỗi phương án nêu trên của sáng chế, các nhóm R^{20} và R^{21} có thể có nhiều biến thể khác nhau. Theo một phương án, các nhóm R^{20} và R^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl và alkynyl. Theo một phương án khác, các nhóm R^{20} và R^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và alkyl. Theo một phương án khác nữa, các nhóm R^{20} và R^{21} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, methyl, etyl, isopropyl, propyl, 2-etyl-propyl, 3,3-dimetyl-propyl, butyl, isobutyl, 3,3-dimetyl-butyl, 2-etyl-butyl, pentyl, 2-metyl, pentyl, pent-4-enyl, hexyl, heptyl và octyl. Theo một phương án cụ thể, các nhóm R^{20} và R^{21} đều là H.

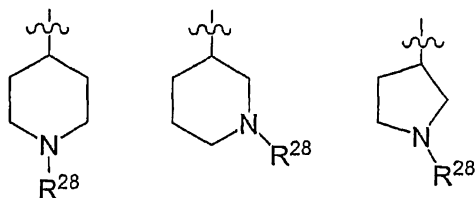
Trong mỗi phương án nêu trên của sáng chế, các nhóm R^{22} và R^{23} có thể có nhiều biến thể khác nhau. Theo một phương án, các nhóm R^{22} và R^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl và alkynyl. Theo một phương án khác, các nhóm R^{22} và R^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và alkyl. Theo một phương án khác nữa, các nhóm R^{22} và R^{23} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, methyl, etyl, isopropyl, propyl, 2-etyl-propyl, 3,3-dimetyl-propyl, butyl, isobutyl, 3,3-dimetyl-butyl, 2-etyl-butyl, pentyl, 2-metyl, pentyl, pent-4-enyl, hexyl, heptyl và octyl. Theo một phương án khác, các nhóm R^{22} và R^{23} độc lập được chọn từ nhóm alkyl. Theo phương án cụ thể nhất, các nhóm R^{22} và R^{23} đều là methyl.

Trong mỗi phương án nêu trên của sáng chế, các nhóm R^{24} và R^{25} có thể có nhiều biến thể khác nhau. Theo một phương án, tốt hơn nếu các nhóm R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl và alkynyl. Theo một phương án khác, các nhóm R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và alkyl. Theo một phương án khác nữa, các nhóm R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, metyl, etyl, isopropyl, propyl, 2-etyl-propyl, 3,3-dimetyl-propyl, butyl, isobutyl, 3,3-dimetyl-butyl, 2-etyl-butyl, pentyl, 2-metyl, pentyl, pent-4-enyl, hexyl, heptyl và octyl. Theo phương án cụ thể, các nhóm R^{24} và R^{25} đều là H.

Trong mỗi phương án nêu trên, các nhóm R^{26} và R^{27} có nhiều biến thể. Theo một phương án, các nhóm R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl và axyl. Theo một phương án khác, các nhóm R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl và axyl. Theo một phương án khác nữa, các nhóm R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: H, metyl, etyl, isopropyl, propyl, 2-etyl-propyl, 3,3-dimetyl-propyl, butyl, isobutyl, 3,3-dimetyl-butyl, 2-etyl-butyl, pentyl, 2-metyl, pentyl, pent-4-enyl, hexyl, heptyl, octyl, axetyl và 2-metoxi-etyl.

Theo một phương án khác, R^1 là nhóm heteroxycloalkyl, nhóm này có thể tùy ý được thế.

Theo một dạng cụ thể của phương án này, nhóm heteroxycloalkyl được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó R^{28} được chọn từ nhóm bao gồm: H, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, arylheteroalkyl, hydroxy,

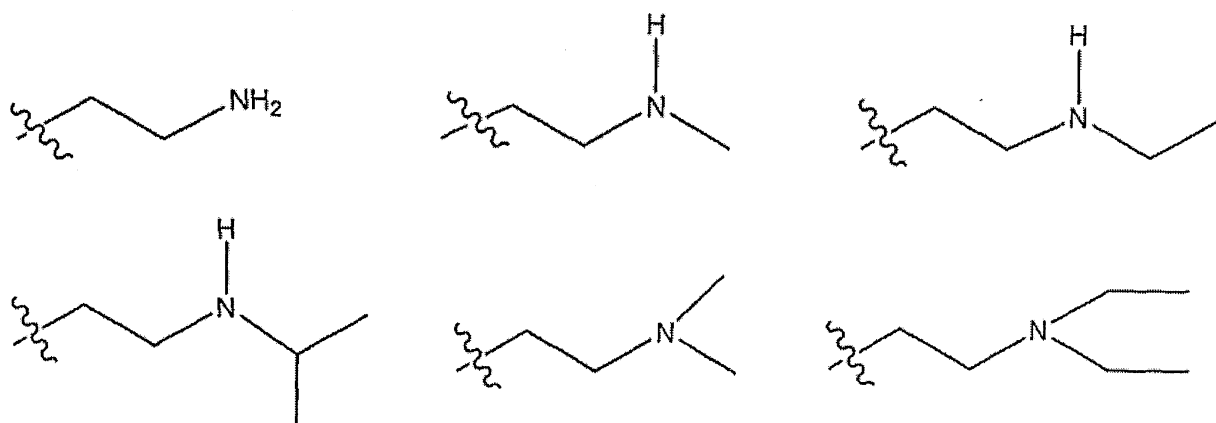
hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, heteroxycloalkyloxy, aryloxy, arylalkyloxy, heteroaryloxy, amino, alkylamino, aminoalkyl, axylamino, arylamino, phenoxy, benzyloxy, COOH, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaxyl, sulfonyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfonyl, arylsulfinyl, aminosulfonyl, SR^5 và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế.

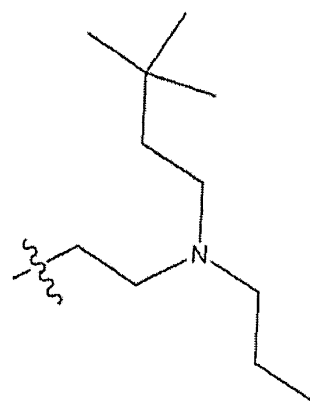
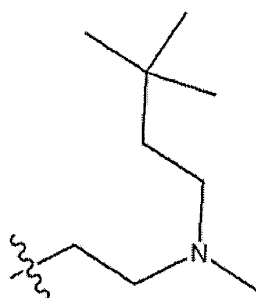
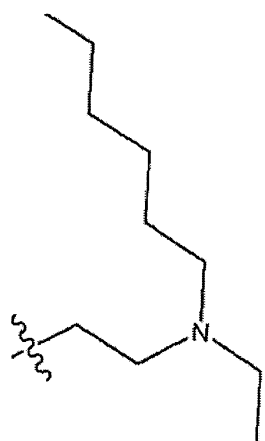
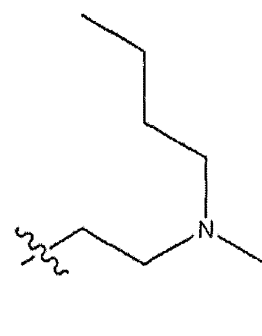
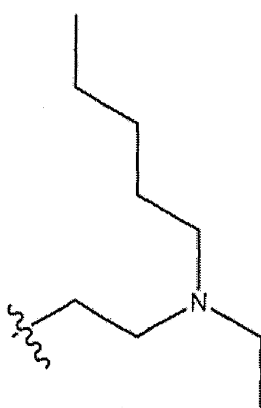
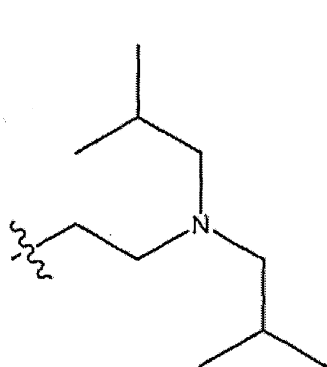
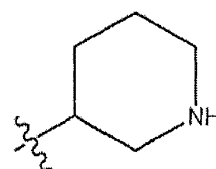
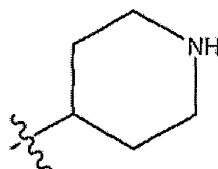
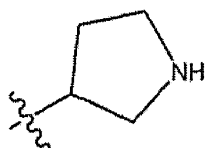
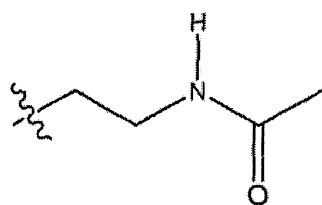
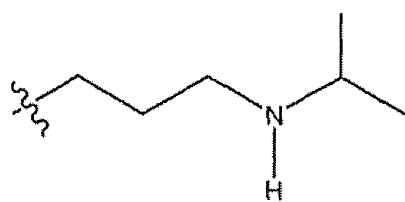
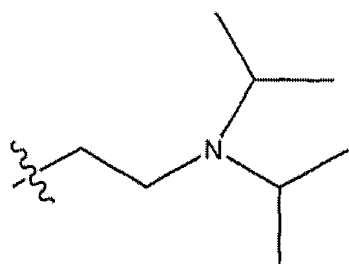
Theo một phương án, R^{28} được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, alkenyl, arylalkyl và arylaxyl. Các nhóm cụ thể của nhóm R^{28} là H, methyl; ethyl; propyl; 2-methyl-propyl, 2-2-dimethyl-propyl; isopropyl; 3,3,3-trifluo-propyl; butyl; isobutyl; 3,3-dimethyl-butyl; pentyl; 2,4,4-trimethyl-pentyl; penten-4-yl, hexyl; heptyl, octyl, nonyl, 2-methoxy-nonyl, benzyl, 2-phenyl-ethyl, 2-phenyl-axetyl, 3-phenyl-propyl.

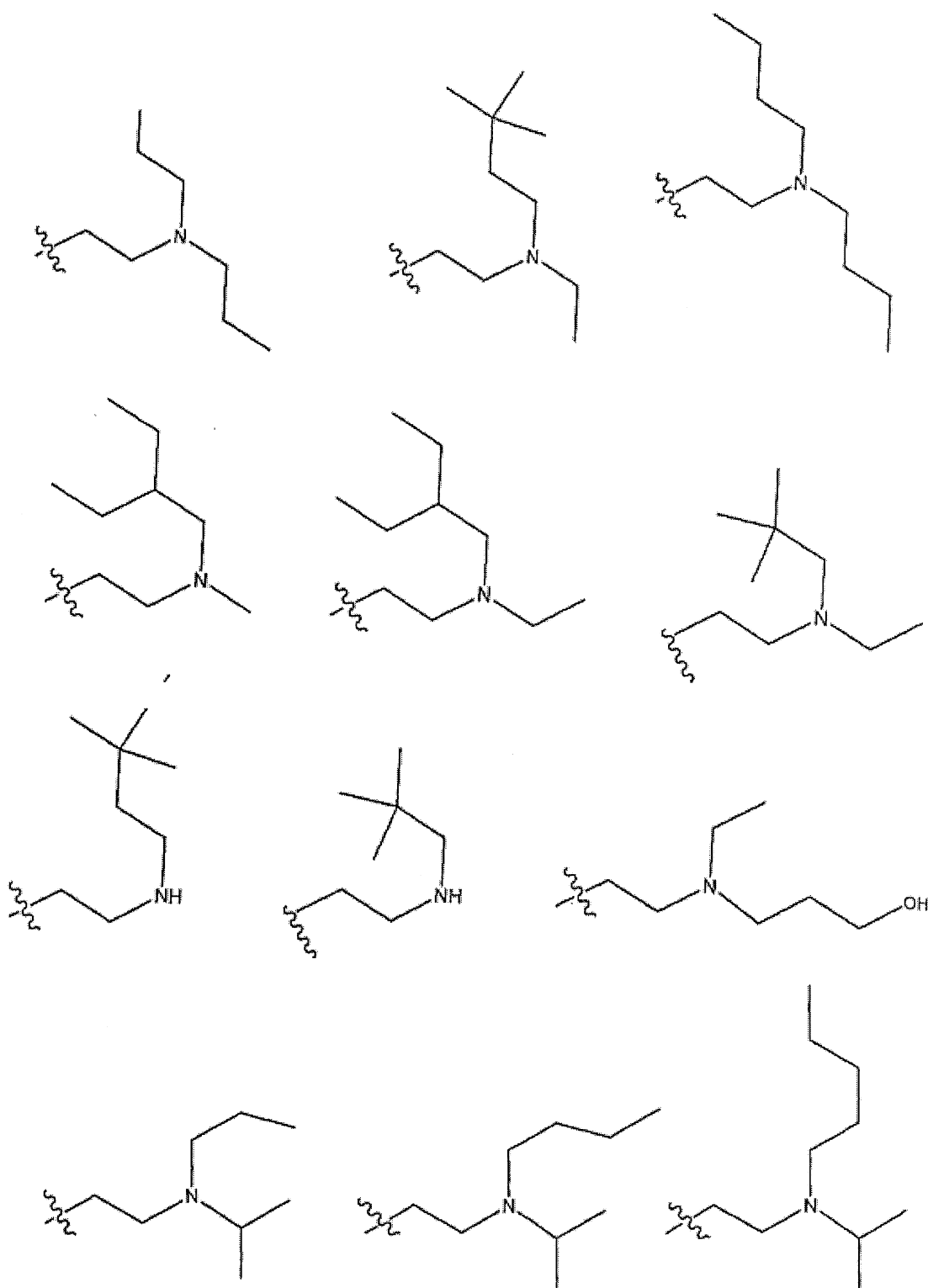
Theo một phương án khác, nhóm heteroxycloalkyl là pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothiofuranyl, piperidyl, piperazyl, tetrahydropyranyl, morphilino, 1,3-diazapan, 1,4-diazapan, 1,4-oxazepan và 1,4-oxathiapan. Theo một phương án cụ thể, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: piperidin-3-yl, piperidin-4-yl và pyrrolidin-3-yl.

Theo một phương án khác, R^1 là nhóm heteroaryl.

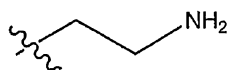
Theo một phương án khác, R^1 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức sau:



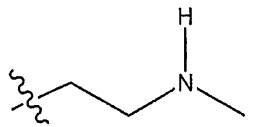




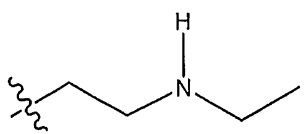
Theo một phương án cụ thể, R^1 là nhóm có công thức:



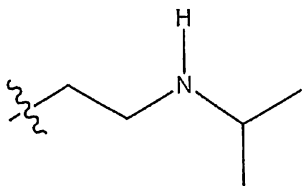
Theo phương án cụ thể khác, R^1 là nhóm có công thức:



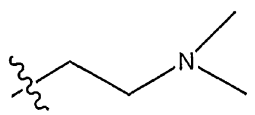
Theo phương án cụ thể khác nữa, R^1 là nhóm có công thức:



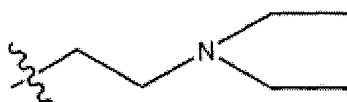
Theo phương án cụ thể khác, R^1 là nhóm có công thức:



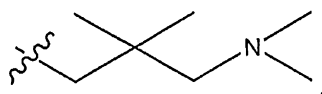
Theo phương án cụ thể khác, R^1 là nhóm có công thức:



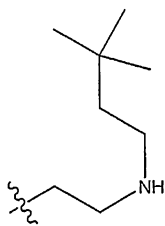
Theo phương án cụ thể khác, R^1 là nhóm có công thức:



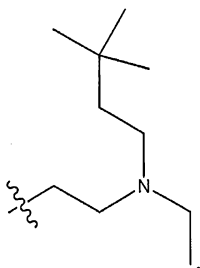
Theo phương án cụ thể khác, R^1 là nhóm có công thức:



Theo phương án cụ thể khác, R^1 là nhóm có công thức:



Theo phương án cụ thể khác, R^1 là nhóm có công thức:



Theo một phương án, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: H, alkyl, xycloalkyl, heteroalkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl và xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế.

Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^2 là alkyl. Theo một phương án, alkyl là nhóm C_1 - C_{10} alkyl. Theo một dạng khác của phương án này, alkyl là nhóm C_1 - C_6 alkyl. Theo một dạng khác nữa của phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: metyl; etyl; propyl; 2-metyl-propyl, 2-2-dimetyl-propyl; isopropyl; 3,3,3-triflo-propyl; butyl; isobutyl; 3,3-dimetyl-butyl; pentyl; 2,4,4-trimetyl-pentyl; hexyl; heptyl, octyl, nonyl và 2-metoxi-nonyl.

Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^2 là alkenyl. Theo một dạng khác của phương án này, alkenyl là nhóm C_1 - C_{10} alkenyl. Theo một dạng khác nữa của phương án này, alkenyl là nhóm C_1 - C_6 alkenyl. Theo một dạng khác của phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: etenyl, prop-1-enyl, prop-2-enyl, but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, pent-1-enyl, pent-2-enyl, pent-3-enyl, pent-4-enyl, hex-1-enyl, hex-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl và hex-5-enyl.

Theo một phương án khác, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: $R^{11}S(O)R^{13-}$, $R^{11}S(O)_2R^{13-}$, $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13-}$, $R^{11}SO_2N(R^{12})R^{13-}$, $R^{11}N(R^{12})C(O)R^{13-}$, $R^{11}N(R^{12})SO_2R^{13-}$ và $R^{11}N(R^{12})C(O)N(R^{12})R^{13-}$. Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^2 là nhóm có công thức $R^{11}C(O)N(R^{12})R^{13-}$. Theo một dạng cụ

thể khác của phương án này, R^{13} là C_1 - C_6 alkyl. Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^{13} là metyl hoặc etyl. Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^{12} là H hoặc C_1 - C_6 alkyl. Theo phương án cụ thể, R^{12} là H. Theo một dạng cụ thể của phương án này, R^{11} là nhóm C_1 - C_6 alkyl. Theo phương án cụ thể, R^{11} là t-butyl và propyl. Ví dụ cụ thể về các nhóm thuộc loại này là: $(CH_3)_3CCH_2CONH(CH_2)_2$ -; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)_2$ -; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)$ - và $CH_3(CH_2)_2CONH(CH_2)$ -.

Theo phương án cụ thể, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: H; metyl; etoxymetyl; [bixyclo[2.2.1]2-ylmetyl; adamantan-2-ylmetyl; 2-metansulfanyl-etyl; 2,2,2-triflo-etyl; propyl; 2,2-dimetyl-propyl; isopropyl; 3,3,3-triflo-propyl; butyl; isobutyl; 3,3-dimetyl-butyl; but-3-enyl; but-3-ynyl; pentyl; 2,4,4-trimetyl-pentyl; bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2yl; hexyl; hex-3-enyl; octyl; non-3-enyl; non-6-enyl; 2-metoxi-nonyl, 2-phenyl-xyclopropyl; xyclohexyl; $(CH_3)_3CCH_2CONH(CH_2)_2$ -; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)_2$ -; $(CH_3)_3CCONH(CH_2)$ - và $CH_3(CH_2)_2CONH(CH_2)$ -.

Theo một phương án, X và Y có thể là giống nhau hoặc khác nhau và được chọn từ nhóm bao gồm: H, halogen, C_1 - C_4 alkyl, $-CF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^5$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-CN$ và NR^7R^8 .

Theo một phương án, X là H.

Theo một phương án, Y là H.

Theo một phương án, X và Y (nếu có) nằm ở vị trí số 4 và 7 của vòng thom.

Theo một phương án, R^3 là H, C_1 - C_6 alkyl hoặc axyl. Theo một phương án khác, R^3 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl. Theo phương án cụ thể, R^3 là H.

Theo một phương án, R^4 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl. Theo phương án cụ thể, R^4 là H.

Theo một phương án, R^5 là C_1 - C_4 alkyl, heteroalkyl hoặc axyl. Theo phương án cụ thể, R^5 là metyl.

Theo một phương án, R^6 là C_1 - C_4 alkyl, heteroalkyl hoặc axyl. Theo phương án cụ thể, R^6 là C_1 - C_4 alkyl.

Theo một phương án, R^7 và R^8 được chọn từ nhóm bao gồm: H,

C₁-C₆ alkyl, C₄-C₉ xycloalkyl, C₄-C₉ heteroxycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl và heteroarylalkyl.

Nhiều biến thể nêu trên, nếu như không nói là tất cả các biến thể này, có thể tùy ý được thể. Nếu biến thể này tùy ý được thể thì theo một phương án, nhóm thể tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, alkoxyheteroaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy, heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyloxy, -amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, -SH, -SR⁵, -OR⁶ và axyl.

Theo một phương án khác, nhóm thể tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, =O, =S, -CN, -NO₂, alkyl, alkenyl, heteroalkyl, haloalkyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkylamino, aminoalkyl, axylamino, phenoxy, alkoxyalkyl, benzyloxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, -C(O)OR⁵, COOH, SH và axyl.

Theo một phương án, nhóm Z nằm ở vị trí số 5 hoặc 6. Theo phương án cụ thể, nhóm Z nằm ở vị trí số 5. Theo một phương án, nhóm Z là nhóm có công thức -CH=CH-. Nếu nhóm Z là nhóm thuộc loại này thì sẽ tốt hơn nếu nó có cấu hình "E".

Ngoài các hợp chất có công thức (I), sáng chế còn đề cập đến muối được dụng, tiền được chất được dụng và chất chuyển hoá có được tính của các hợp chất này, và muối được dụng của các chất chuyển hoá đó. Hợp chất, muối, tiền được chất và chất chuyển hoá này đôi khi được gọi chung ở đây là "chất ức chế HDAC".

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế cùng với chất mang, chất pha loãng hoặc tá được dụng được dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn gây ra bởi, liên quan đến

hoặc đi kèm với sự phá vỡ quá trình tăng sinh tế bào và/hoặc tạo mạch bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị. Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm, mỗi dược phẩm chứa chất ức chế HDAC theo các phương án được mô tả với lượng có tác dụng điều trị cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng dùng để điều trị bệnh tăng sinh tế bào, ví dụ, ức chế quá trình tăng sinh của tế bào ung thư ác tính, tế bào u lành tính hoặc các tế bào tăng sinh khác.

Theo một phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, rối loạn nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh bạch cầu, u lympho, bệnh ung thư buồng trứng, u nguyên bào thần kinh, u hắc sắc tố, bệnh viêm/rối loạn hệ miễn dịch, u xơ mạch, bệnh tim mạch (ví dụ, tình trạng tái phát hẹp, bệnh xơ vữa động mạch), bệnh xơ hoá (ví dụ, bệnh xơ gan), bệnh đái tháo đường, bệnh tự miễn, bệnh thoái hoá thần kinh cấp tính và mạn tính như bệnh thoái hóa gây phá hủy mô thần kinh, bệnh Huntington và bệnh nhiễm trùng như bệnh nhiễm nấm, vi khuẩn và virus. Theo một phương án khác, rối loạn này là rối loạn tăng sinh. Theo một phương án, rối loạn tăng sinh là bệnh ung thư. Bệnh ung thư có thể bao gồm khối u rắn hoặc bệnh máu ác tính.

Sáng chế còn đề xuất các chất để điều trị rối loạn gây ra bởi, liên quan đến hoặc đi kèm với sự phá vỡ quá trình tăng sinh tế bào và/hoặc tạo mạch chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất này là chất chống ung thư. Theo một phương án khác, chất này là chất chống tạo mạch.

Theo một phương án, chất này chứa hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib).

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc dùng để điều trị rối loạn gây ra bởi, liên quan đến hoặc đi kèm với sự phá vỡ quá trình tăng sinh tế bào và/hoặc tạo mạch. Theo một phương án, rối loạn này là rối loạn tăng sinh. Theo một phương án cụ thể, rối loạn này là bệnh ung thư.

Bất ngờ là các hợp chất theo sáng chế có độc tính thấp và có hoạt tính chống tăng sinh hữu hiệu.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể được điều trị bằng cách ức chế histon deacetylaza bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị.

Theo một phương án, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, rối loạn nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn tăng sinh (ví dụ, bệnh ung thư); bệnh thoái hoá thần kinh bao gồm bệnh Huntington, bệnh thoái hoá thần kinh gây bởi polyglutamin, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh động kinh, bệnh thoái hoá thể vân liềm đen, bệnh liệt trên nhân tiến triển, loạn trương lực cơ do xoắn vặn, bệnh vẹo cổ và loạn vận động, bệnh run có tính gia đình, hội chứng Gilles de la Tourette, bệnh thể Lewy lan toả, bệnh Pick, bệnh xơ cứng cột bên nguyên phát do xuất huyết trong não, bệnh teo cơ tuỷ, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh đa dây thần kinh mô kẽ phì đại, bệnh viêm võng mạc sắc tố, chứng teo thần kinh thị giác di truyền, bệnh liệt cơ cứng hai chân di truyền, bệnh mất điều hoà tiến triển và hội chứng Shy-Drager; bệnh chuyển hoá bao gồm bệnh đái tháo đường typ 2; bệnh thoái hoá mắt bao gồm bệnh tăng nhãn áp, bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già, bệnh thoái hoá điểm vàng do cận thị, bệnh tăng nhãn áp mống mắt đỏ, bệnh viêm giác mạc mô kẽ, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thoái hoá võng mạc do dị tật Peter, bệnh võng mạc Cellophane; loạn dưỡng Cogan; loạn dưỡng giác mạc; tân tạo mạch mống mắt (bệnh mống mắt đỏ); tân tạo mạch giác mạc; bệnh võng mạc ở trẻ đẻ non; phù điểm vàng; lỗ điểm vàng; nếp sấp điểm vàng; bệnh viêm bờ mi, cận thị, u kết mạc không ác tính; bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch bao gồm bệnh viêm đa khớp dạng thấp (RA: Rheumatoid Arthritis), bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp mạn tính thiếu niên, bệnh túc chủ chống lại mảnh ghép, bệnh vẩy nến, bệnh hen, bệnh khớp đốt sống, bệnh Crohn, bệnh viêm đường ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm gan do rượu, bệnh đái tháo đường, hội chứng Sjogrens, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh cầu thận màng, đau do trệch

đĩa đệm, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng; bệnh liên quan đến tạo mạch bao gồm bệnh ung thư, bệnh vảy nến, bệnh viêm đa khớp dạng thấp; rối loạn tâm lý bao gồm rối loạn cảm xúc lưỡng cực, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh trầm cảm và bệnh sa sút tâm thần; bệnh tim mạch bao gồm bệnh suy tim, tình trạng tái phát hẹp, chứng phì đại tim và bệnh xơ vữa động mạch; bệnh xơ hoá bao gồm bệnh xơ gan, bệnh xơ hoá phổi, xơ nang và u xơ mạch; bệnh nhiễm trùng bao gồm bệnh nhiễm nấm, như *Candida Albicans*, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm virus, như ecpet, bệnh nhiễm ký sinh trùng đơn bào, như bệnh sốt rét, bệnh nhiễm *Leishmania*, bệnh nhiễm *Trypanosoma brucei*, bệnh nhiễm *Toxoplasma* và bệnh nhiễm *Coccidioides*, và rối loạn hệ tạo máu bao gồm bệnh thiếu máu Địa Trung Hải, bệnh thiếu máu và bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Sáng chế cũng đề xuất các chất để điều trị rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể được điều trị bằng cách ức chế histon deaxetylaza chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất này là chất chống ung thư.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc dùng để điều trị rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể được điều trị bằng cách ức chế histon deaxetylaza.

Sáng chế còn mô tả phương pháp ức chế tăng sinh tế bào bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng hữu hiệu.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn thoái hoá thần kinh trên bệnh nhân bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) như được mô tả ở đây. Theo một phương án, rối loạn thoái hoá thần kinh là bệnh Huntington.

Sáng chế cũng đề xuất các chất để điều trị rối loạn thoái hoá thần kinh chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây. Theo một phương án, chất này là chất điều trị bệnh Huntington.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để sản xuất

thuốc dùng để điều trị rối loạn thoái hoá thần kinh. Theo một phương án, rối loạn thoái hoá thần kinh là bệnh Huntington.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch ở bệnh nhân bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) như được mô tả ở đây. Theo một phương án, bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch là bệnh viêm đa khớp dạng thấp. Theo một phương án khác, bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch là bệnh luput ban đỏ toàn thân.

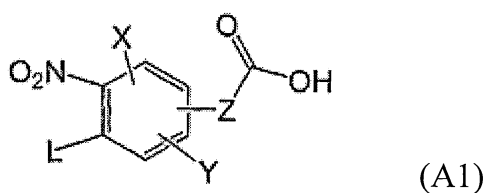
Sáng chế còn đề xuất các chất để điều trị bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất các chất để điều trị bệnh về mắt do sự ức chế HDAC gây ra, các chất này chứa hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây. Theo một phương án, bệnh về mắt là bệnh thoái hoá điểm vàng. Theo một phương án khác, bệnh về mắt là bệnh tăng nhãn áp. Theo một phương án khác nữa, bệnh về mắt là bệnh thoái hoá võng mạc.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch. Theo một phương án, bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch là bệnh viêm đa khớp dạng thấp. Theo một phương án khác, bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch là bệnh luput ban đỏ toàn thân.

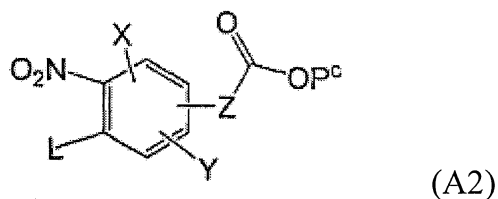
Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(a) tạo ra hợp chất có công thức (A1):



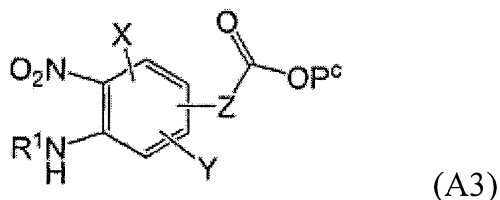
trong đó X, Y và Z là như được xác định trên đây và L là nhóm rời chuyển,

(b) bảo vệ nhóm carboxyl để tạo ra hợp chất có công thức (A2):



trong đó X, Y và Z là như được xác định trên đây, L là nhóm rời chuyển và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(c) thay nhóm rời chuyển bằng amin có công thức R¹NH₂ để tạo ra hợp chất có công thức (A3):

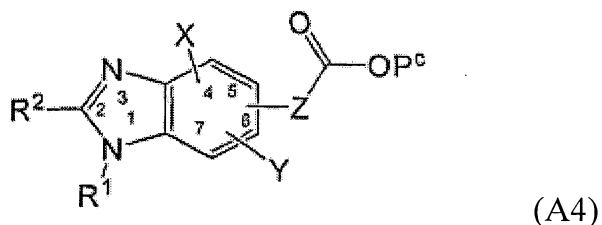


trong đó X, Y, Z là như được xác định trên đây, R¹ là như được xác định trên đây hoặc dạng được bảo vệ của nó, và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(d) tùy ý cho hợp chất thu được phản ứng để chức hóa tiếp nhóm R¹;

(e) khử nhóm nitro;

(f) cho sản phẩm đã khử phản ứng với hợp chất có công thức R²CO₂H hoặc hợp chất có công thức R²CHO và đóng vòng sản phẩm thu được để tạo ra hợp chất có công thức (A4):

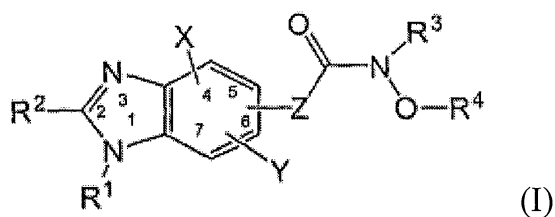


trong đó X, Y, Z là như được xác định trên đây, R¹ và R² là như được xác định trên đây hoặc dạng được bảo vệ của chúng, và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(g) chuyển hoá hợp chất thu được thành hợp chất có công thức (I);

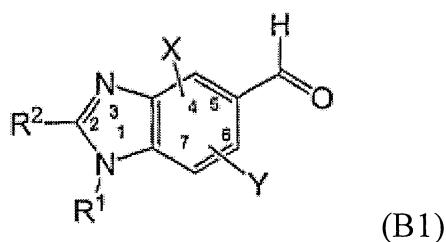
trong đó bước (d) có thể được thực hiện sau bước bất kỳ trong số các bước (c), (e) hoặc (f) và trong đó bước (e) và bước (f) có thể được thực hiện lần lượt hoặc đồng thời.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây:



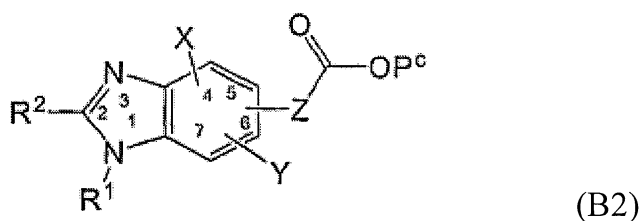
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y và Z là như được xác định trên đây, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) tạo ra aldehyt có công thức (B1):



trong đó R^1 , R^2 , X và Y là như được xác định trên đây,

(b) cho aldehyt thu được phản ứng với chất olefin hoá được thể thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức (B2):

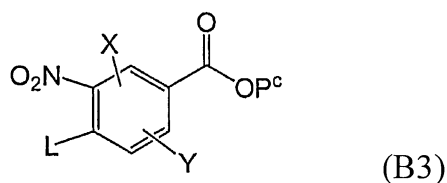


trong đó R^1 , R^2 , X, Y và Z là như được xác định trên đây, và P^c là H hoặc nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(c) chuyển hoá hợp chất thu được thành hợp chất có công thức (I).

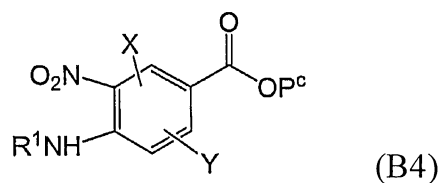
Theo một phương án của phương pháp này, bước (a) bao gồm các bước:

(a1) tạo ra hợp chất có công thức (B3):



trong đó X và Y là như được xác định trên đây, L là nhóm rời chuyển và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(a2) thay nhóm rời chuyển bằng amin có công thức R¹NH₂ để tạo ra hợp chất có công thức (B4):

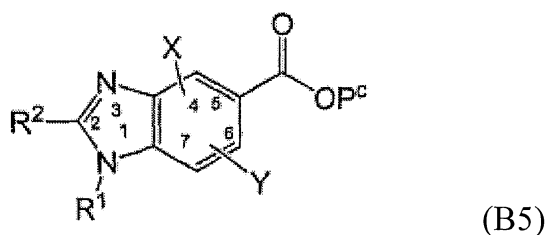


trong đó X và Y là như được xác định trên đây, R¹ là như được xác định trên đây hoặc dạng được bảo vệ của nó, và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(a3) tùy ý cho hợp chất thu được phản ứng để chức hóa tiếp nhóm R¹;

(a4) khử nhóm nitro;

(a5) cho sản phẩm đã khử phản ứng với hợp chất có công thức R²CO₂H hoặc hợp chất có công thức R²CHO và đóng vòng sản phẩm thu được để tạo ra hợp chất có công thức (B5):



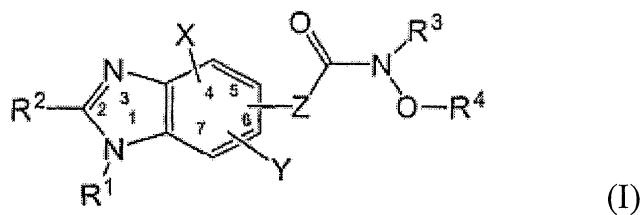
trong đó X và Y là như được xác định trên đây, R¹ và R² là như được xác định trên đây hoặc dạng được bảo vệ của chúng, và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(a6) chuyển hoá hợp chất có công thức (B5) thành aldehyt tương ứng,

trong đó bước (a3) có thể được thực hiện sau bước bất kỳ trong số các bước (a2), (a4), (a5) hoặc (a6) và trong đó bước (a4) và bước (a5) có thể được thực hiện lần lượt hoặc đồng thời.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp hợp

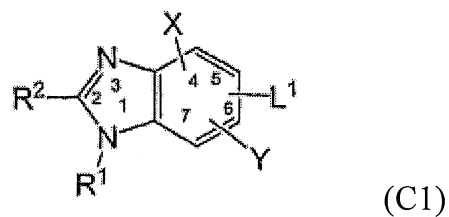
chất có công thức (I) như được xác định trên đây:



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y và Z là như được xác định trên đây,

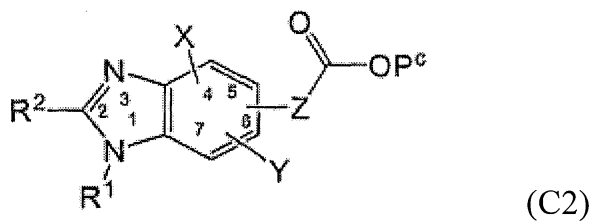
phương pháp này bao gồm các bước:

(a) tạo ra hợp chất có công thức (C1):



trong đó X và Y là như được xác định trên đây, R^1 và R^2 là như được xác định trên đây hoặc dạng được bảo vệ của chúng, và L^1 là nhóm rời chuyên;

(b) chuyển hoá hợp chất có công thức (C1) thành hợp chất có công thức (C2):

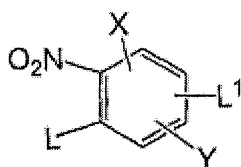


trong đó X, Y và Z là như được xác định trên đây, R^1 và R^2 là như được xác định trên đây hoặc dạng được bảo vệ của chúng, và P^c là H hoặc nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(c) chuyển hoá hợp chất thu được thành hợp chất có công thức (I).

Theo một dạng cụ thể của phương án này, bước (a) bao gồm các bước:

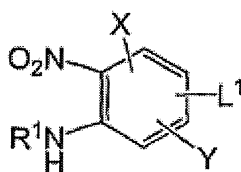
(a1) tạo ra hợp chất có công thức (C3):



(C3)

trong đó X và Y là như được xác định trên đây, L và L¹ là các nhóm rời chuyển;

(a2) thay nhóm rời chuyển (L) bằng amin có công thức R¹NH₂ để tạo ra hợp chất có công thức (C4):



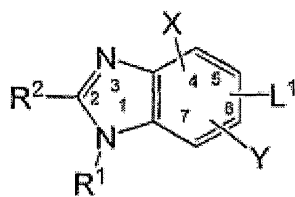
(C4)

trong đó X và Y là như được xác định trên đây, R¹ là như được xác định trên đây hoặc dạng được bảo vệ của nó, và L¹ là nhóm rời chuyển;

(a3) tùy ý cho hợp chất thu được phản ứng để chức hóa tiếp nhóm R¹;

(a4) khử nhóm nitro;

(a5) cho sản phẩm đã khử phản ứng với hợp chất có công thức R²CO₂H hoặc hợp chất có công thức R²CHO và đóng vòng sản phẩm thu được để tạo ra hợp chất có công thức (C1):



(C1)

trong đó bước (a3) có thể được thực hiện sau bước bất kỳ trong số các bước (a2), (a4) hoặc (a5) và trong đó bước (a4) và bước (a5) có thể được thực hiện lần lượt hoặc đồng thời.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong phần mô tả này, nhiều thuật ngữ được dùng là những thuật ngữ đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Tuy nhiên, để cho rõ ràng, một số thuật ngữ sẽ được định nghĩa dưới đây.

Thuật ngữ “không được thế”, như được sử dụng ở đây, có nghĩa là không có nhóm thế hoặc chỉ có nhóm thế là hydro.

Thuật ngữ “tùy ý được thế”, như được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này, được dùng để chỉ nhóm có thể có hoặc không được thế thêm hoặc ngưng tụ (để tạo ra hệ nhiều vòng ngưng tụ) với một hoặc nhiều nhóm thế. Tốt hơn, nếu nhóm thế là một hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyl, xycloalkylalkenyl, heteroxycloalkylalkenyl, arylalkenyl, heteroarylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, arylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyxycloalkyl, alkoxyheteroxycloalkyl, alkoxyaryl, alkoxyheteroaryl, alkoxyacetyl, alkylaminocarbonyl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy, heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, phenoxy, benzyloxy, heteroaryloxy, arylalkyloxy, arylalkyl, heteroarylalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonylamino, sulfinylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, sulfinyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, aminosulfinylaminoalkyl, -COOH, -COR⁵, -C(O)OR⁵, CONHR⁵, NHCOR⁵, NHCOOR⁵, NHCONHR⁵, C(=NOH)R⁵-SH, -SR⁵, -OR⁵ và axyl.

“Alkyl” dưới dạng là một nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là C₁-C₁₄ alkyl, tốt hơn nữa là C₁-C₁₀ alkyl, tốt nhất là C₁-C₆ alkyl, trừ trường hợp có quy định khác. Ví dụ về các nhóm thế C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh thích hợp bao gồm: metyl, etyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, hexyl và các nhóm tương tự. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkylamino” bao gồm cả monoalkylamino và dialkylamino, trừ trường hợp có quy định khác. “Monoalkylamino” được dùng để chỉ nhóm -NH-alkyl, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. “Dialkylamino” được dùng để chỉ

nhóm $-N(\text{alkyl})_2$, trong đó mỗi nhóm alkyl có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là như được xác định ở đây đối với alkyl. Tốt hơn, nếu alkyl là nhóm C_1-C_6 alkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Arylamino” bao gồm cả mono-arylamino và di-arylamino, trừ trường hợp có quy định khác. Mono-arylamino là nhóm aryl có công thức $NH-$, trong đó aryl là như được xác định ở đây, di-arylamino là nhóm có công thức $(\text{aryl})_2N-$, trong đó mỗi nhóm aryl có thể là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là như được xác định ở đây đối với aryl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Axyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl-CO- , trong đó nhóm alkyl là như được mô tả ở đây. Ví dụ về axyl là axetyl và benzoyl. Tốt hơn, nếu alkyl là nhóm C_1-C_6 alkyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkenyl” dưới dạng là một nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn nếu trong mạch có từ 2 đến 14 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa nếu có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt nhất là có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm này có thể có nhiều liên kết đôi trong mạch thẳng và sự định hướng qua mỗi liên kết đôi độc lập ở dạng E hoặc Z. Ví dụ về nhóm alkenyl là etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl và nonenyl, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkoxy” được dùng để chỉ nhóm $-O\text{-alkyl}$, trong đó alkyl là như được xác định ở đây. Tốt hơn, nếu nhóm alkoxy là nhóm C_1-C_6 alkoxy. Ví dụ về nhóm này là metoxy và etoxy, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkenyloxy” được dùng để chỉ nhóm $-O\text{-alkenyl}$, trong đó alkenyl là như được xác định ở đây. Alkenyloxy được ưu tiên là nhóm C_1-C_6 alkenyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkynyloxy” được dùng để chỉ nhóm $-O\text{-alkynyl}$, trong đó alkynyl là như

được xác định ở đây. Alkynyloxy được ưu tiên là nhóm C_1-C_6 alkynyloxy. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkoxycarbonyl” được dùng để chỉ nhóm $-C(O)-O-alkyl$, trong đó alkyl là như được xác định ở đây. Tốt hơn, nếu alkyl là nhóm C_1-C_6 alkyl. Ví dụ về nhóm này là metoxycarbonyl và etoxycarbonyl, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkylsulfinyl” được dùng để chỉ nhóm $-S(O)-alkyl$, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tốt hơn, nếu alkyl là nhóm C_1-C_6 alkyl. Ví dụ về nhóm alkylsulfinyl là metylsulfinyl và etylsulfinyl, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkylsulfonyl” được dùng để chỉ nhóm $-S(O)_2-alkyl$, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tốt hơn, nếu alkyl là nhóm C_1-C_6 alkyl. Ví dụ về nhóm này là metylsulfonyl và etylsulfonyl, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkynyl”, dưới dạng là một nhóm hoặc một phần của nhóm, được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo chứa liên kết ba cacbon-cacbon và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn nếu trong mạch có từ 2 đến 14 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa nếu có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon, thậm chí còn tốt hơn nữa nếu có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm này là etynyl và propynyl, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Alkylaminocarbonyl” được dùng để chỉ nhóm alkylamino-carbonyl, trong đó alkylamino là như được xác định trên đây. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Xycloalkyl” được dùng để chỉ vòng cacbon no hoặc no một phần, có một vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ hoặc vòng spiro, tốt hơn nếu trong mỗi vòng có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và các nhóm tương tự, trừ trường hợp có quy định khác. Đó là hệ có một vòng như xyclopropyl và xyclohexyl, hệ có hai vòng như decalin, và hệ có nhiều vòng như adamantan. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Xycloalkenyl” được dùng để chỉ hệ vòng không thơm có một vòng hoặc nhiều vòng chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và tốt hơn nếu trong mỗi vòng có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ về vòng xycloalkenyl có một vòng là xyclopentenyl, xyclohexenyl hoặc xycloheptenyl. Nhóm xycloalkenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

Định nghĩa trên đây về các nhóm thế alkyl và xycloalkyl cũng có thể được áp dụng cho phần alkyl của các nhóm thế khác, như nhóm thế alkoxy, alkyl amin, alkyl keton, arylalkyl, heteroarylalkyl, alkylsulfonyl và alkyl este và các nhóm tương tự, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

“Xycloalkylalkyl” được dùng để chỉ nhóm xycloalkyl-alkyl-, trong đó gốc xycloalkyl và alkyl là như được xác định trên đây. Ví dụ về nhóm monoxycloalkylalkyl là xyclopropylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl và xycloheptylmetyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Halogen” được dùng để chỉ clo, flo, brom hoặc iot.

“Heteroxycloalkyl” được dùng để chỉ vòng no hoặc no một phần có một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng, có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy, tốt hơn nếu có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong ít nhất một vòng. Tốt hơn, nếu mỗi vòng có từ 3 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa nếu có từ 4 đến 7 cạnh. Ví dụ về nhóm thế heteroxycloalkyl thích hợp là pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothiofuranyl, piperidyl, piperazyl, tetrahydropyranyl, morphilino, 1,3-diazapan, 1,4-diazapan, 1,4-oxazepan, và 1,4-oxathiapan. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Heteroxycloalkenyl” được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl như được mô tả trên đây nhưng có ít nhất một liên kết đôi. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Heteroxycloalkylalkyl” được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl-alkyl, trong đó gốc heteroxycloalkyl và alkyl là như được xác định trên đây. Ví dụ về nhóm heteroxycloalkylalkyl là (2-tetrahydrofuryl)metyl, (2-

tetrahydrothiofuranyl)metyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Heteroalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn nếu trong mạch có từ 2 đến 14 nguyên tử, tốt hơn nữa nếu có từ 2 đến 10 nguyên tử, một hoặc nhiều nguyên tử trong số đó là nguyên tử khác loại được chọn từ S, O và N. Ví dụ về nhóm heteroalkyl là alkyl ete, alkyl amin bậc hai và bậc ba, alkyl sulfua và các nhóm tương tự. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Aryl” dưới dạng là một nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ (i) vòng cacbon thơm có một vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ (cấu trúc vòng có các nguyên tử trong vòng đều là cacbon) tùy ý được thế, tốt hơn nếu trong mỗi vòng có từ 5 đến 12 nguyên tử. Ví dụ về nhóm aryl là phenyl, naphtyl và các nhóm tương tự; (ii) gốc vòng cacbon thơm no một phần có hai vòng tùy ý được thế, trong đó nhóm phenyl và C₅₋₇ xycloalkyl hoặc C₅₋₇ xycloalkenyl được ngưng tụ với nhau để tạo thành cấu trúc vòng, như tetrahydronaphtyl, indenyl hoặc indanyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Arylalkenyl” được dùng để chỉ nhóm aryl-alkenyl, trong đó gốc aryl và alkenyl là như được xác định trên đây. Ví dụ về nhóm arylalkenyl là phenylalyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Arylalkyl” được dùng để chỉ nhóm aryl-alkyl-, trong đó gốc aryl và alkyl là như được xác định trên đây. Nhóm arylalkyl được ưu tiên chứa gốc C₁₋₅ alkyl. Ví dụ về nhóm arylalkyl là benzyl, phenetyl và naphtelen metyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Arylaxyl” được dùng để chỉ nhóm aryl-axyl, trong đó gốc aryl và axyl là như được xác định trên đây. Nói chung, nhóm aryl được gắn với phần alkyl của gốc axyl, thường là gắn vào nguyên tử cacbon bậc ba trong phần alkyl của gốc axyl. Nhóm arylaxyl được ưu tiên chứa gốc C₁₋₅ alkyl trong gốc axyl. Ví dụ về nhóm arylaxyl là 2-phenyl-axetyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Heteroaryl” dưới dạng là một nhóm độc lập hoặc một phần của nhóm, được dùng để chỉ các nhóm chứa vòng thơm (tốt hơn nếu đó là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh) có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại làm nguyên tử trong vòng của vòng thơm, các nguyên tử còn lại trong vòng là nguyên tử cacbon. Nguyên tử khác loại thích hợp là nitơ, oxy và lưu huỳnh. Ví dụ về nhóm heteroaryl là thiophen, benzothiophen, benzofuran, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, naphtho[2,3-b]thiophen, furan, isoindolizin, xantolen, phenoxatin, pyrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indol, isoindol, 1H-indazol, purin, quinolin, isoquinolin, phtalazin, naphthyridin, quinoxalin, xinolin, carbazol, phenantridin, acridin, phenazin, thiazol, isothiazol, phenothiazin, oxazol, isooxazol, furazan, phenoxazin, 2-, 3- hoặc 4-pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5- hoặc 8-quinolyl, 1-, 3-, 4- hoặc 5-isoquinoliny, 1-, 2- hoặc 3-indolyl, và 2- hoặc 3-thienyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

“Heteroarylalkyl” được dùng để chỉ nhóm heteroaryl-alkyl, trong đó gốc heteroaryl và alkyl là như được xác định trên đây. Nhóm heteroarylalkyl được ưu tiên chứa gốc alkyl thấp. Ví dụ về nhóm heteroarylalkyl là pyridylmetyl. Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

Trừ trường hợp có quy định khác, “alkyl thấp” được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch, tốt hơn nữa nếu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như metyl, etyl, propyl (n-propyl hoặc isopropyl) hoặc butyl (n-butyl, isobutyl hoặc tert-butyl). Nhóm này có thể là nhóm cuối hoặc nhóm liên kết cầu.

Trong công thức (I), cũng như trong các công thức (Ia) và (Ib) xác định các tập hợp con của hợp chất có công thức (I) đã thể hiện hệ vòng benzimidazol. Trong hệ vòng này, các vị trí có thể được thể là vị trí số 4, 5, 6 và 7. Trong mỗi công thức (I), (Ia) và (Ib), cần phải gắn gốc axit ở một trong các vị trí trong vòng. Gốc axit này có thể được tạo ra bởi, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm chứa axit hydroxamic hoặc dẫn xuất muối của axit này để khi thủy phân sẽ tạo ra gốc axit. Theo một số phương án, gốc axit có thể được gắn vào vị trí trong vòng qua nhóm alkylen như $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$, hoặc nhóm alkenylen như $-CH=CH-$. Các vị

trí được ưu tiên để gắn gốc axit là vị trí số 5 và 6 trong vòng.

Cần phải hiểu rằng trong họ hợp chất có công thức (I) có cả các dạng đồng phân bao gồm chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, tautome, và các chất đồng phân dị hình có cấu hình “E” hoặc “Z” hoặc hỗn hợp các chất đồng phân E và Z. Cũng cần hiểu rằng, một số dạng đồng phân như chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, và chất đồng phân dị hình có thể được tách ra bằng phương pháp vật lý và/hoặc hoá học và các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Một số hợp chất theo các phương án nêu trên có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân lập thể đơn lẻ, raxemat, và/hoặc hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang. Tất cả các chất đồng phân lập thể đơn lẻ, raxemat và hỗn hợp của chúng đều được dự định thuộc phạm vi của sáng chế được mô tả và yêu cầu bảo hộ ở đây.

Hơn nữa, công thức (I) được coi là bao hàm cả dạng solvat lẫn dạng không phải solvat của các hợp chất, nếu có. Do đó, mỗi công thức thể hiện các hợp chất có cấu trúc được chỉ ra, bao gồm cả dạng hydrat cũng như dạng không phải hydrat.

Ngoài các hợp chất có công thức (I), các chất ức chế HIDAC theo nhiều phương án bao gồm cả muối, tiền dược chất và chất chuyển hoá được dụng của các hợp chất này, và muối được dụng của các chất chuyển hoá này.

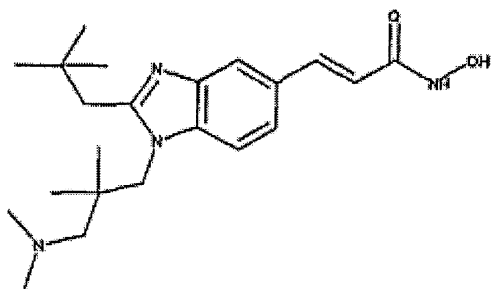
Thuật ngữ “muối được dụng” được dùng để chỉ muối vẫn giữ được hoạt tính sinh học cần thiết của hợp chất nêu trên, và bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ được dụng. Muối cộng axit được dụng thích hợp của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Ví dụ về axit vô cơ là axit clohydric, axit sulfuric và axit phosphoric. Axit hữu cơ thích hợp có thể được chọn trong số các loại axit hữu cơ béo, vòng béo, thơm, axit carboxylic dị vòng và axit sulfonic, ví dụ về chúng là axit formic, axit axetic, axit propionic, axit succinic, axit glycolic, axit gluconic, axit lactic, axit malic, axit tartric, axit xitric, axit fumaric, axit maleic, axit alkyl sulfonic, axit arylsulfonic. Muối cộng bazơ được dụng thích hợp của hợp chất có công thức (I) bao gồm muối kim loại được tạo ra từ lithi, natri, kali, magie, canxi, nhôm và kẽm, và muối hữu cơ được tạo ra

từ bazơ hữu cơ như cholin, dietanolamin, morpholin. Ví dụ khác về muối hữu cơ là: muối amoni, muối bậc bốn như muối tetrametylamoni; muối cộng của axit amin như muối với glyxin và arginin. Các muối được dụng đã được mô tả chi tiết trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. Đối với các chất là chất rắn, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các hợp chất, chất và muối theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng kết tinh hoặc đa hình khác nhau, tất cả các dạng đó đều được dự định thuộc phạm vi của sáng chế và các công thức cấu trúc đã nêu.

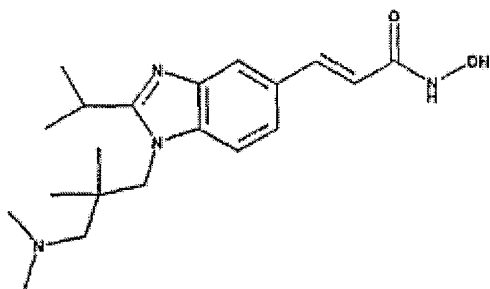
“Tiền dược chất” được dùng để chỉ hợp chất có thể được chuyển hoá in vivo bằng cách chuyển hoá (ví dụ, thuỷ phân, khử hoặc oxy hoá) thành hợp chất có công thức (I). Ví dụ, tiền dược chất este của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxyl có thể chuyển hoá được bằng cách thuỷ phân in vivo thành phân tử gốc. Các este phù hợp của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxyl là axetat, xitrat, lactat, tartrat, malonat, oxalat, salixylat, propionat, succinat, fumarat, maleat, metylen-bis- β -hydroxynaphtoat, gestisat, isethionat, di-p-toluoyltartrat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, xyclohexylsulfamat và quinat chẳng hạn. Theo một ví dụ khác, tiền dược chất este của hợp chất có công thức (I) chứa nhóm carboxy có thể chuyển hoá được bằng cách thuỷ phân in vivo thành phân tử gốc. (Ví dụ về tiền dược chất este là các tiền dược chất được mô tả trong tài liệu: F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987).

Chất ức chế HDAC được ưu tiên là các chất có IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng $10\mu M$.

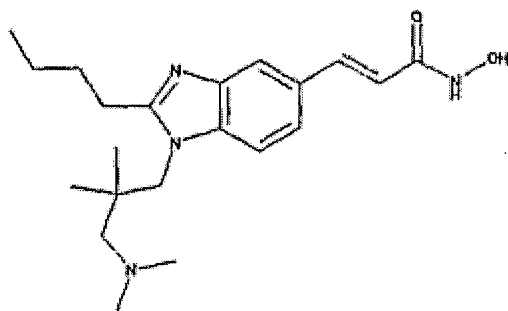
Các hợp chất cụ thể theo sáng chế là các hợp chất sau:



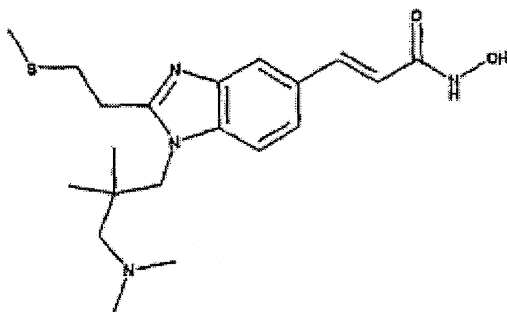
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



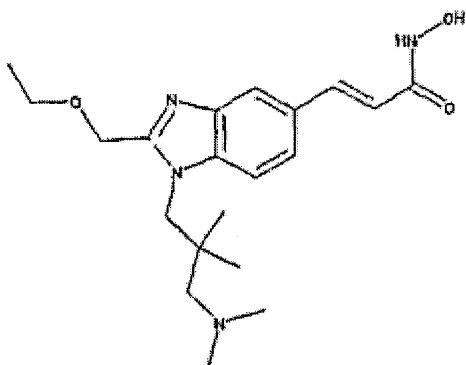
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-isopropyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



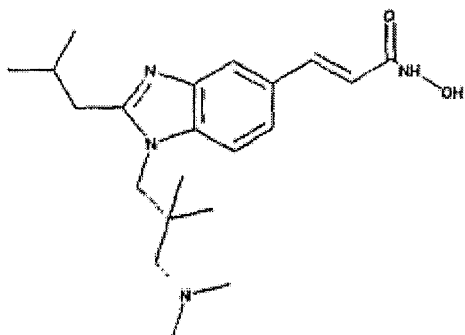
3-[2-butyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



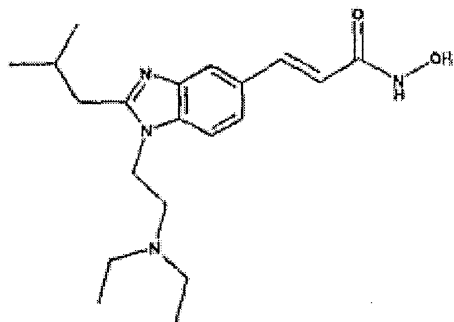
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



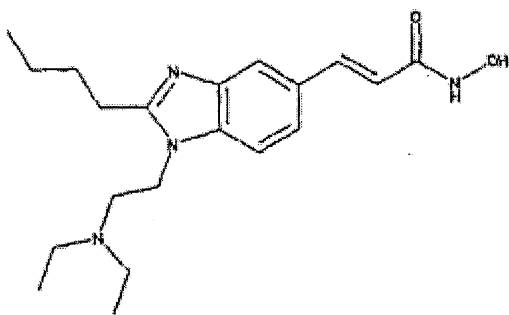
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-ethoxymethyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



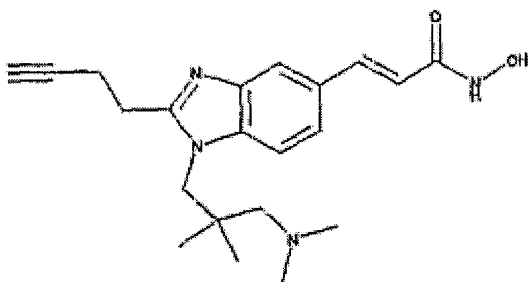
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



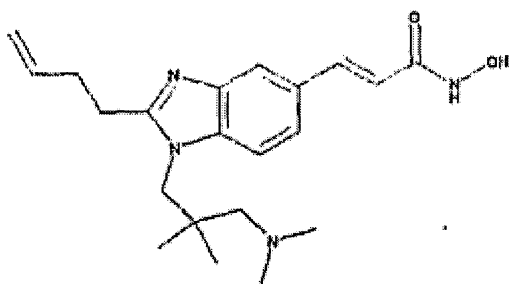
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



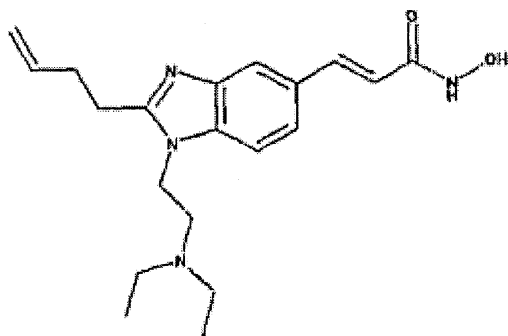
3-[2-butyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



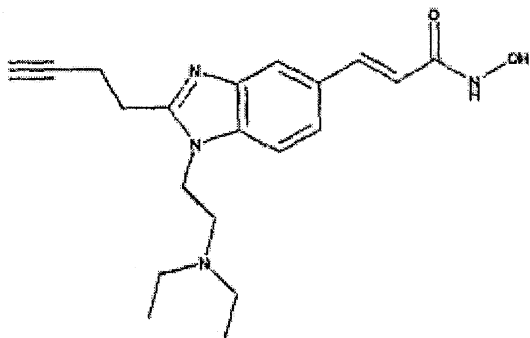
3-[2-but-3-ynyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



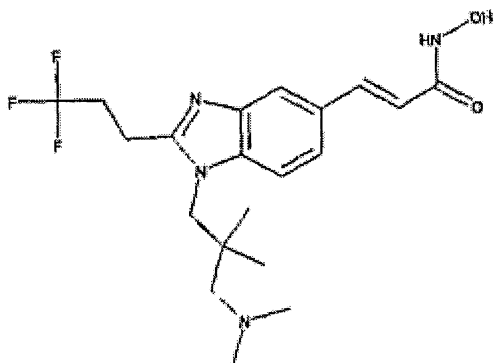
3-[2-but-3-enyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



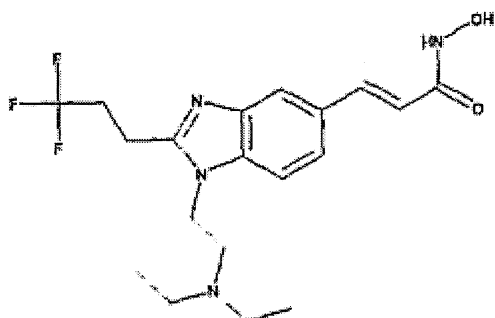
3-[2-but-3-enyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



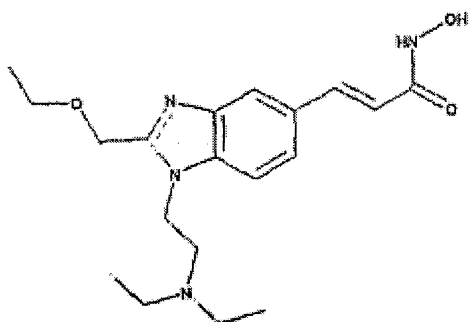
3-[2-but-3-ynyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



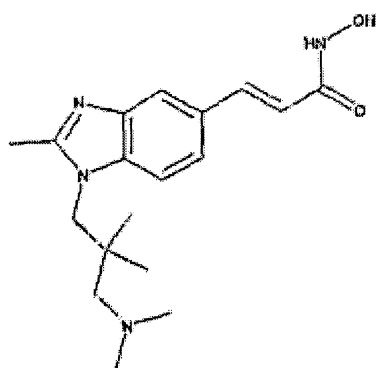
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



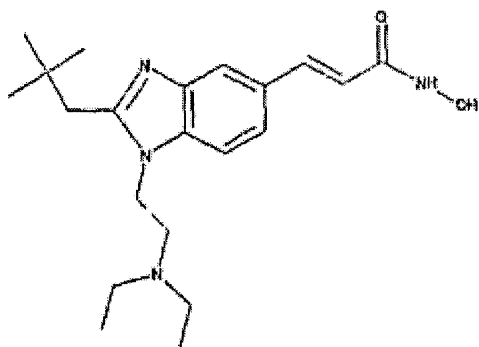
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



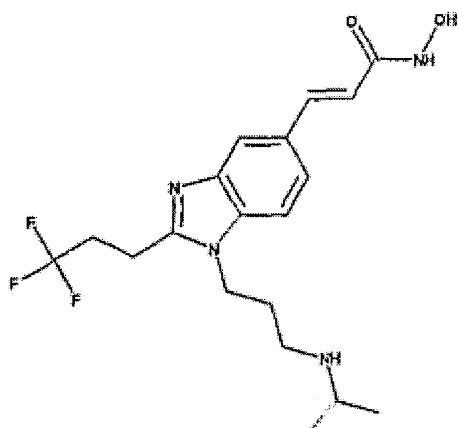
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-ethoxymetyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



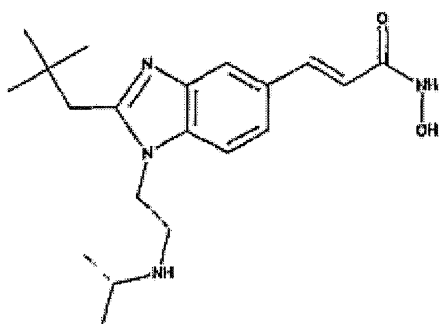
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



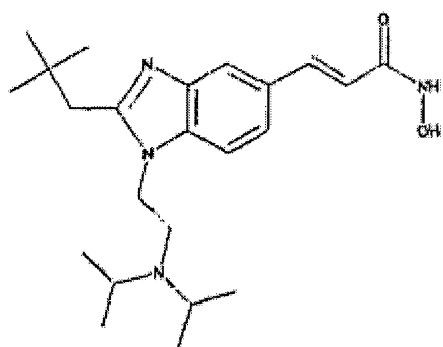
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



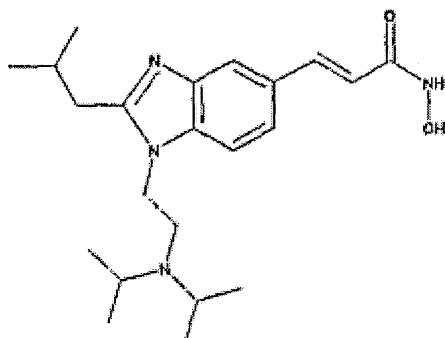
N-hydroxy-3-[1-(3-isopropylamino-propyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



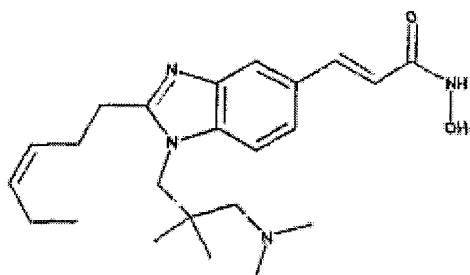
3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



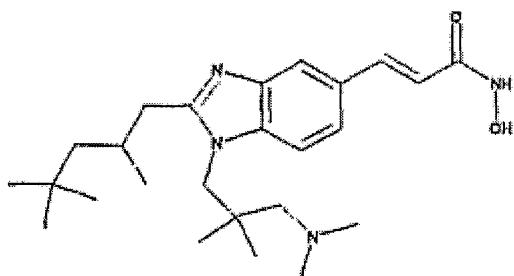
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



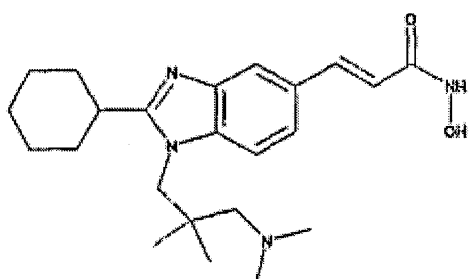
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



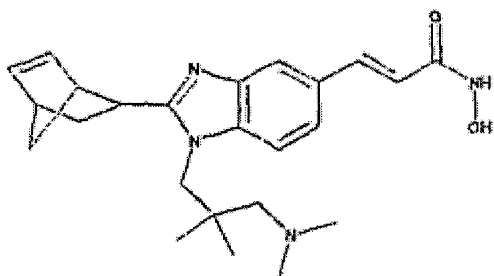
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



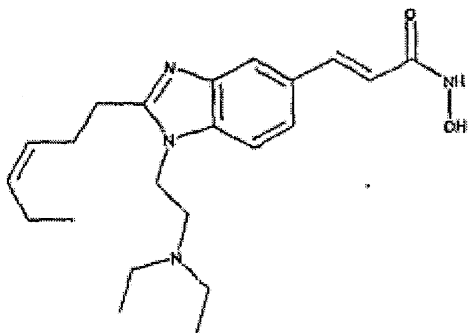
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



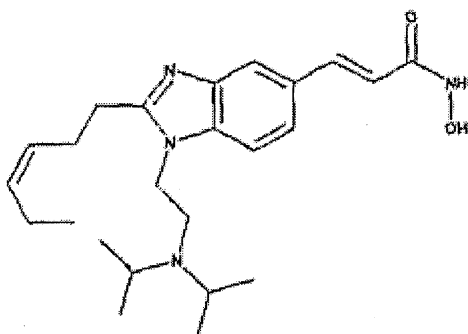
3-[2-cyclohexyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



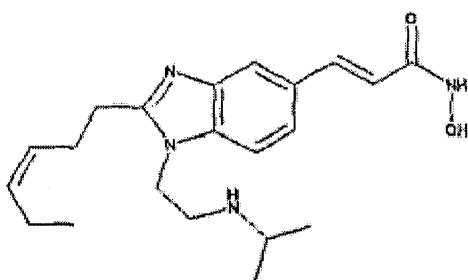
3-[2-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



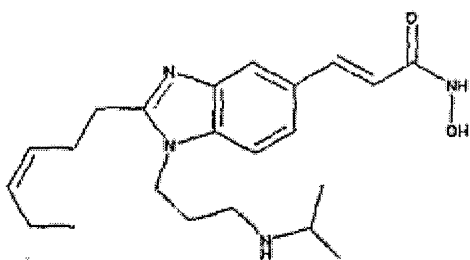
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



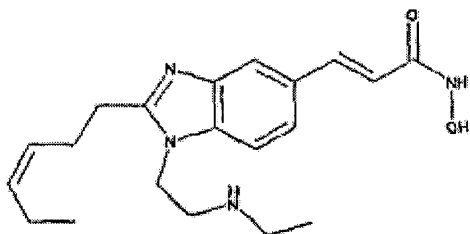
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



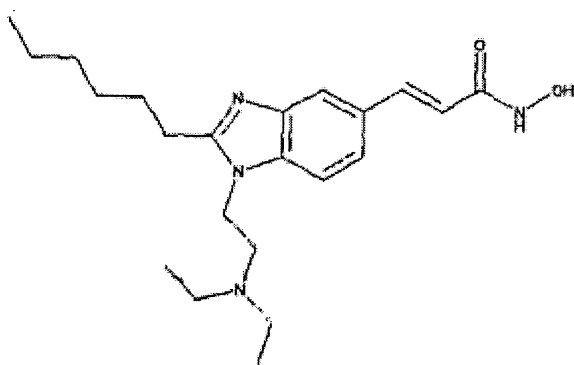
3-[2-hex-3-enyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



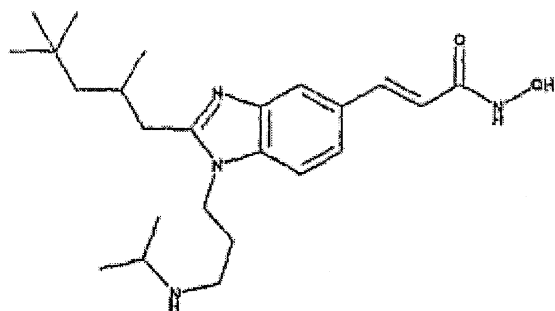
3-[2-hex-3-enyl-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



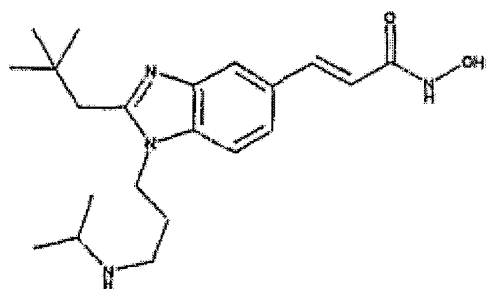
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



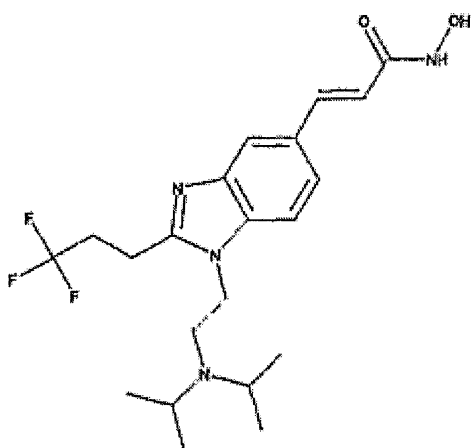
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



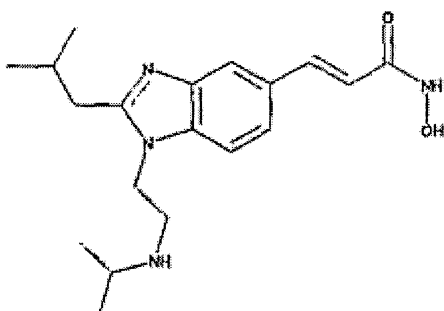
N-hydroxy-3-[1-(3-isopropylamino-propyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



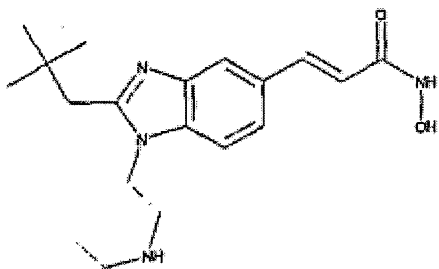
3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



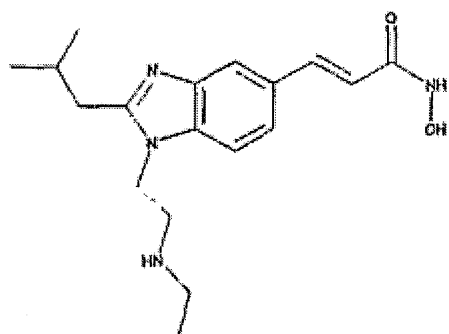
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



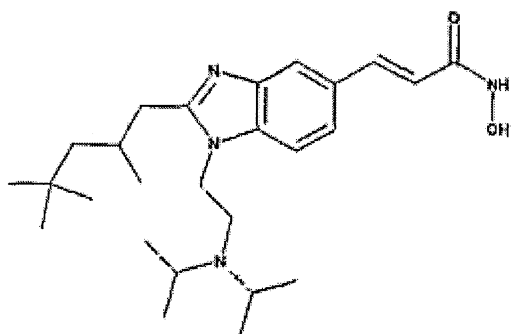
N-hydroxy-3-[2-isobutyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



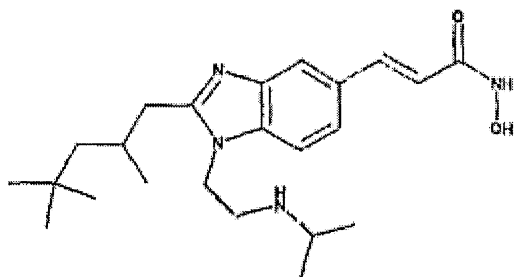
3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



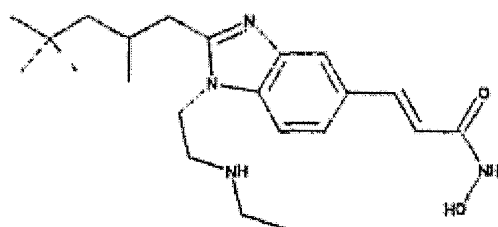
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



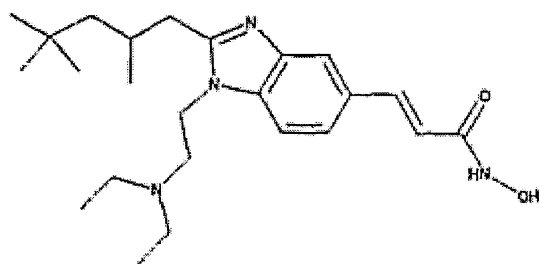
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



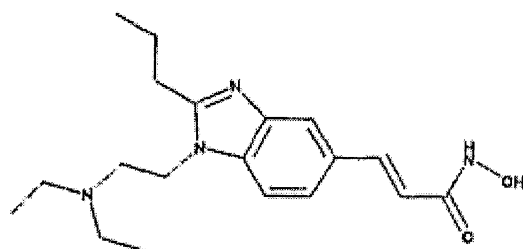
N-hydroxy-3-[1-(2-isopropylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



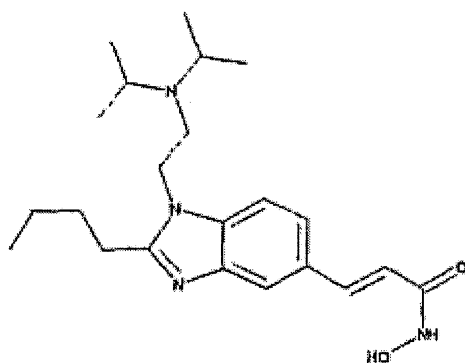
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



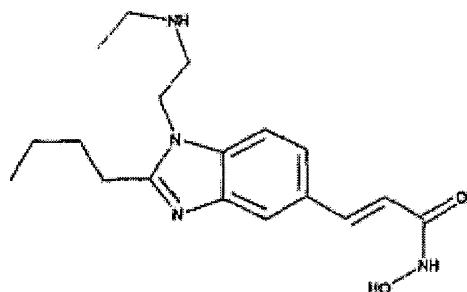
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



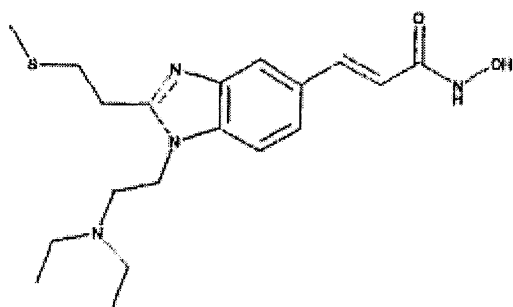
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



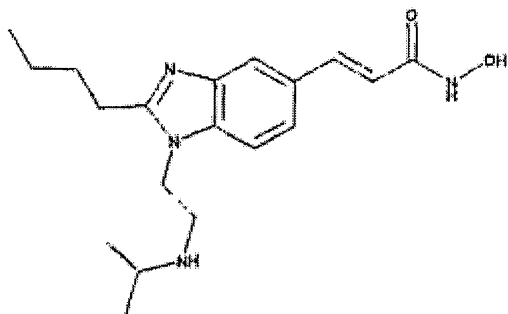
3-[2-butyl-1-(2-diisopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



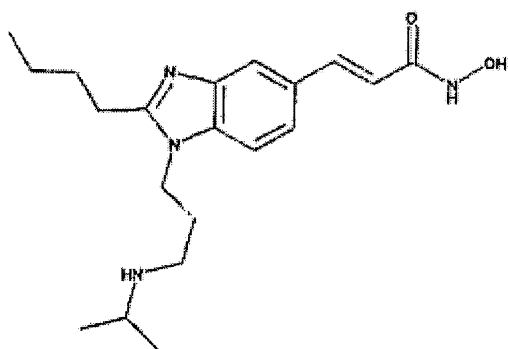
3-[2-butyl-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



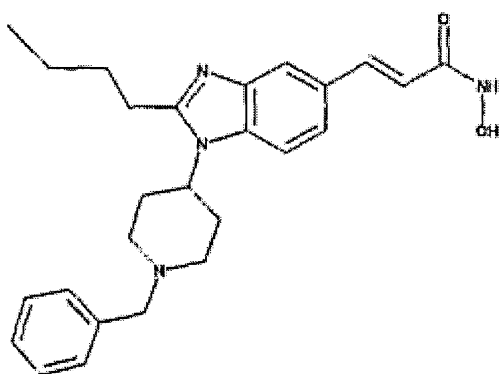
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2-methylsulfany-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



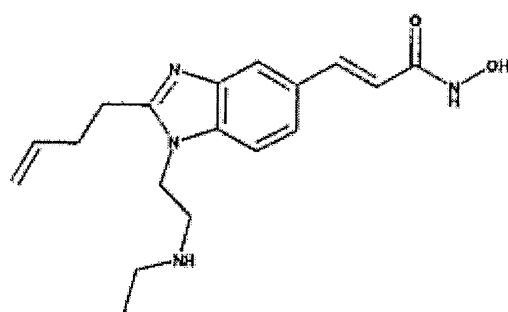
3-[2-butyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



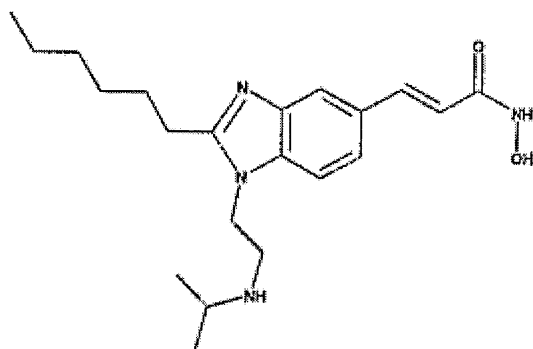
3-[2-butyl-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



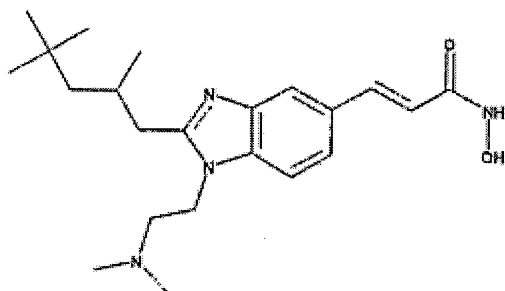
3-[1-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-2-butyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



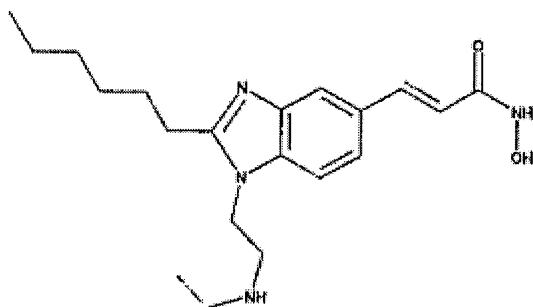
3-[2-but-3-enyl-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



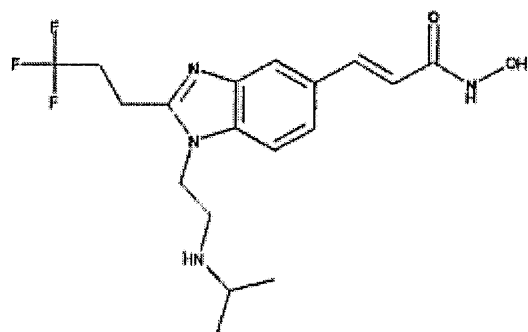
3-[2-hexyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamide



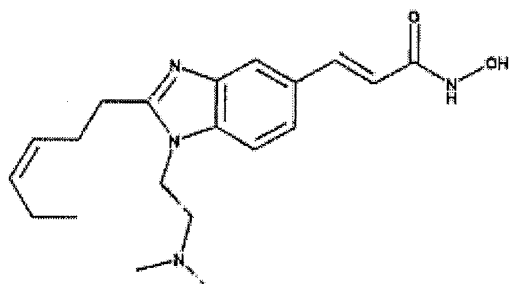
3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethylpentyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamide



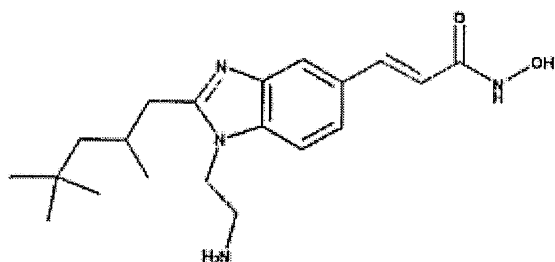
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamide



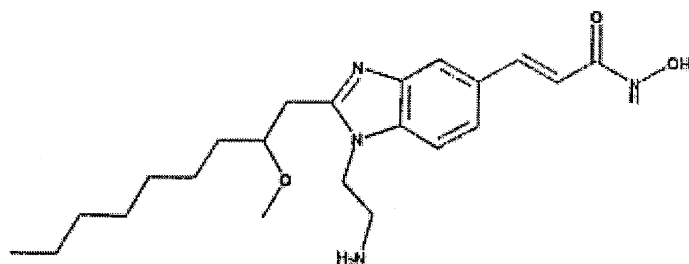
N-hydroxy-3-[1-(2-isopropylamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-acrylamide



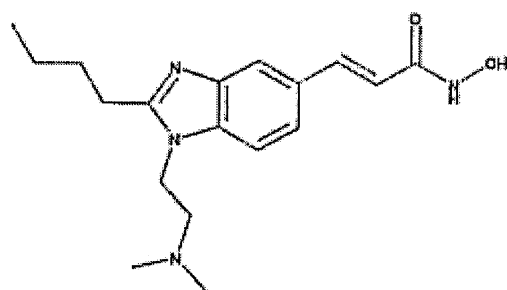
3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamide



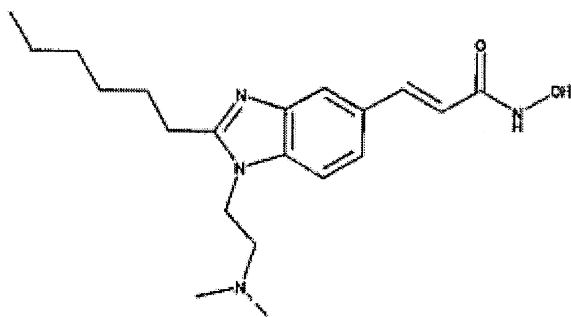
3-[1-(2-amino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



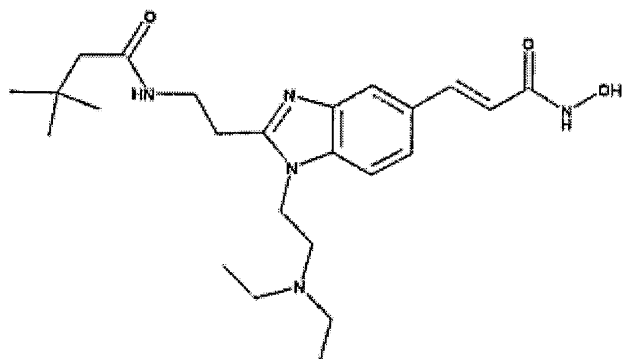
3-[1-(2-amino-ethyl)-2-(2-methoxy-nonyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



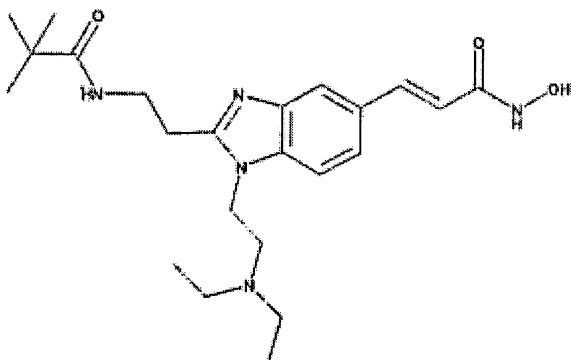
3-[2-butyl-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



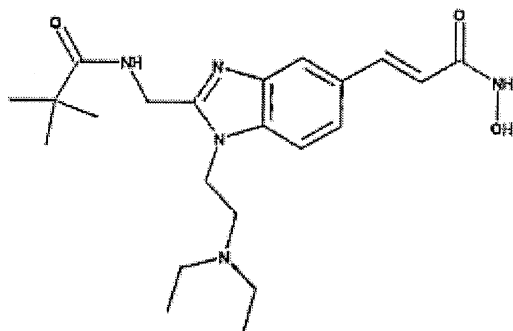
3-[1-(2-dimethyl-amino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



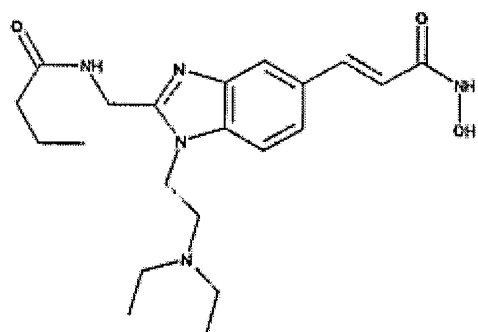
N-{2-[1-(2-diethylamino-ethyl)-5-(2-hydroxy-carbamoyl-vinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-ethyl}-3,3-dimethyl-butynamit



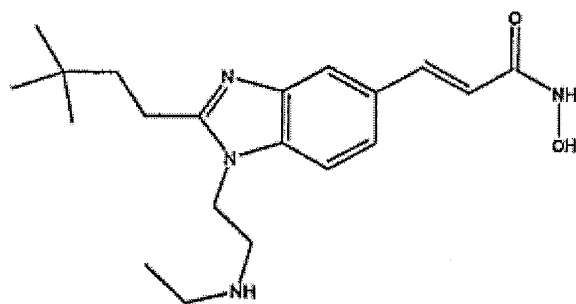
3-{1-(2-diethylamino-ethyl)-2-[(2,2-dimethyl-propionyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



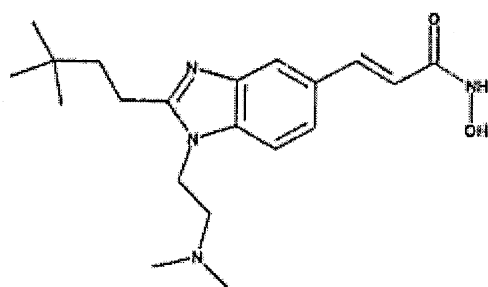
3-{1-(2-diethylamino-ethyl)-2-[(2,2-dimethyl-propionylamino)-methyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



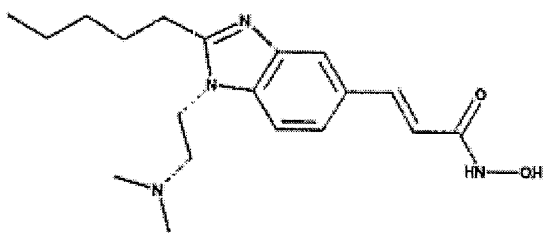
N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-5-(2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl]-butyramit



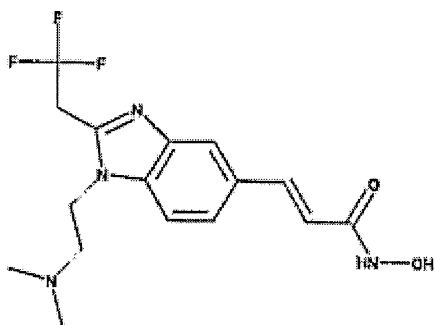
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-(3,3-dimethyl-butyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



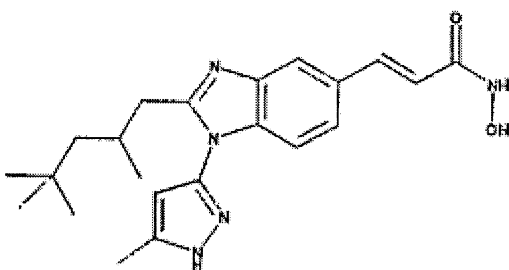
3-[2-(3,3-dimethyl-butyl)-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



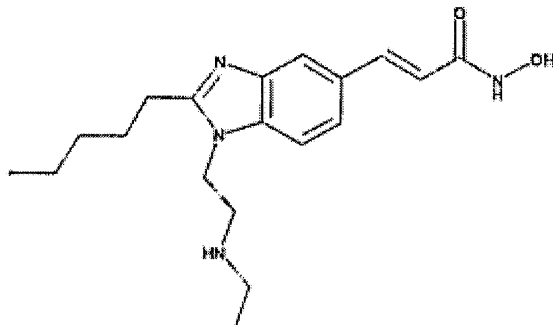
3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



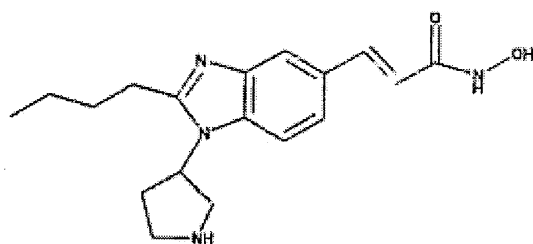
3-[1-(2-dimethyl-amino-ethyl)-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



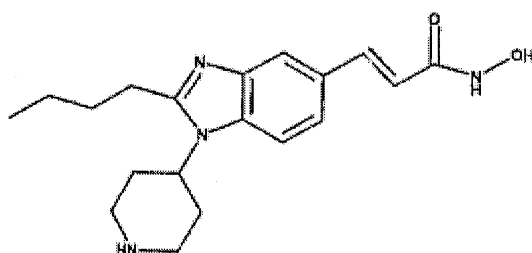
N-hydroxy-3-[1-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



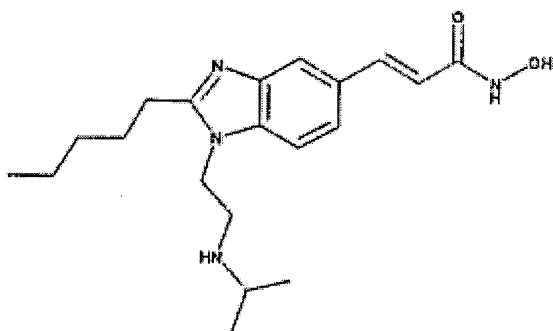
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



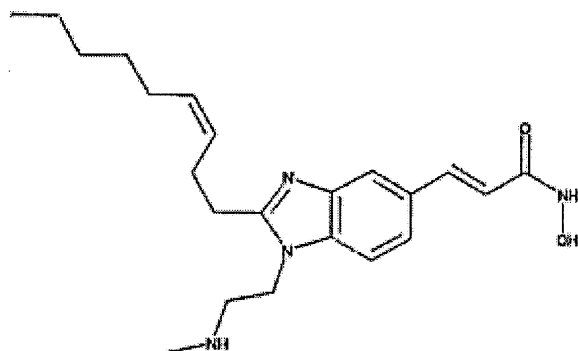
3-(2-butyl-1-pyrrolidin-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



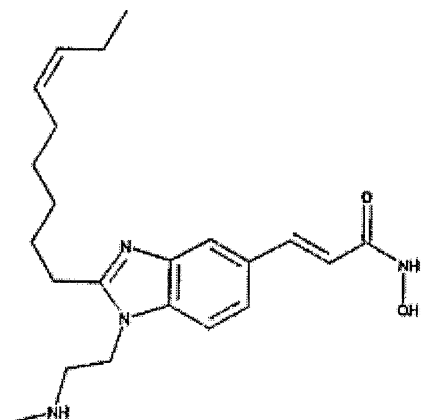
3-(2-butyl-1-piperidin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



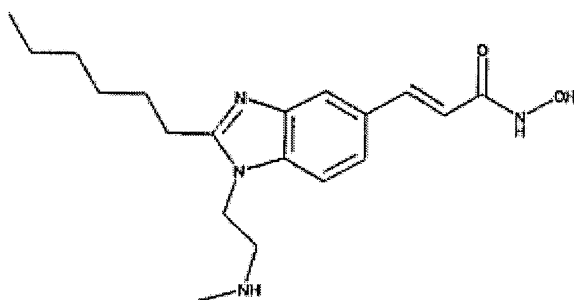
N-hydroxy-3-[1-(2-isopropylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



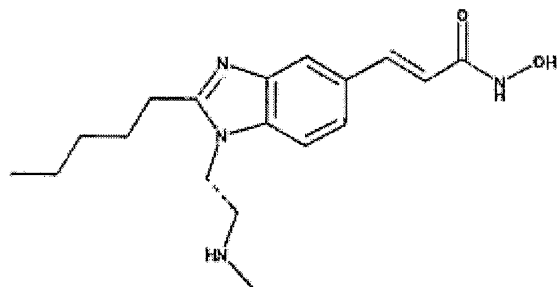
N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-non-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



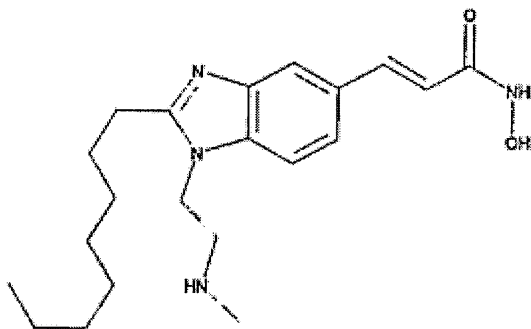
N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-non-6-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



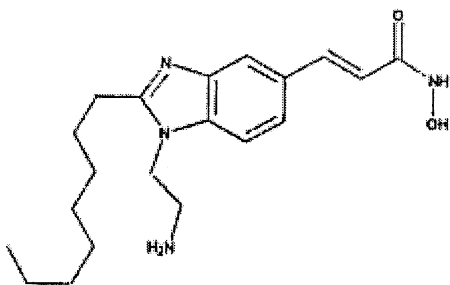
3-[2-hexyl-1-(2-methylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



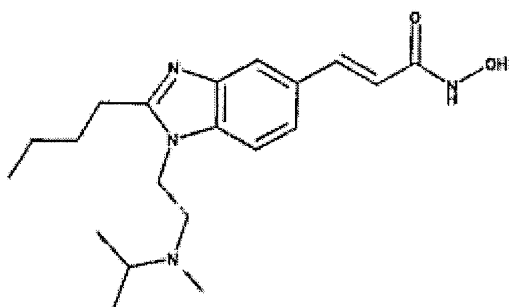
N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



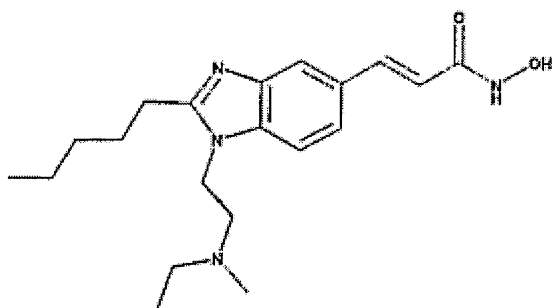
N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-octyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



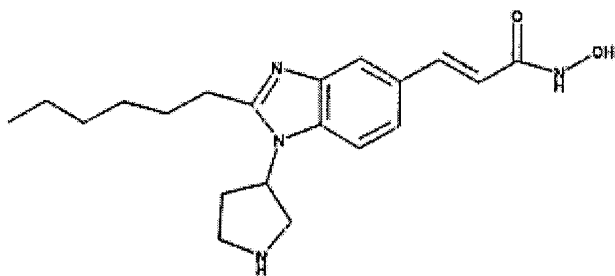
3-[1-(2-amino-ethyl)-2-octyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



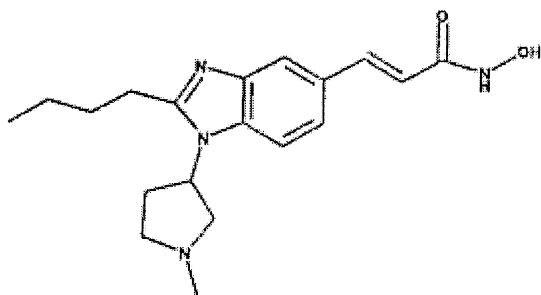
3-{2-butyl-1-[2-(isopropyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



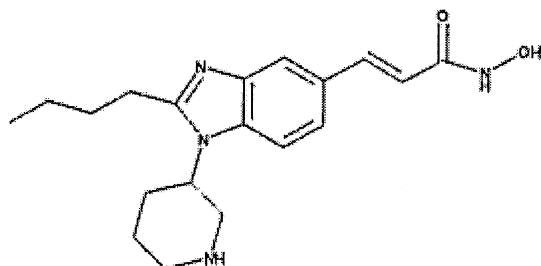
3-{1-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethyl]-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



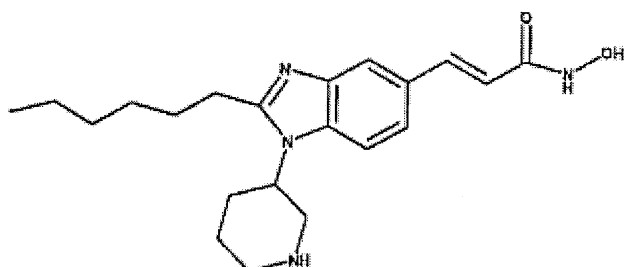
3-(2-hexyl-1-pyrrolidin-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



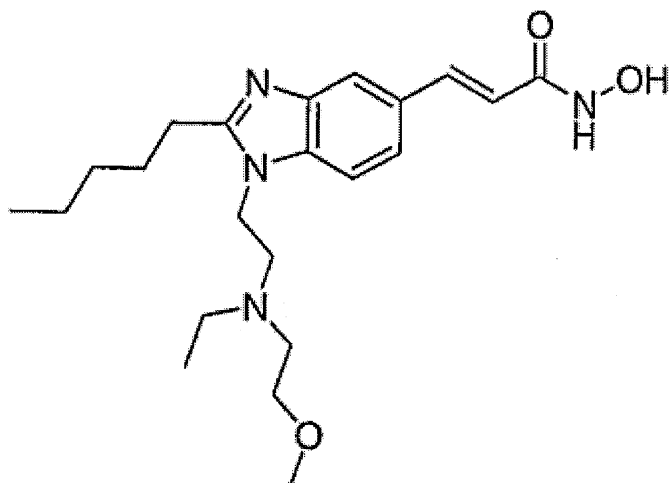
3-[2-butyl-1-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



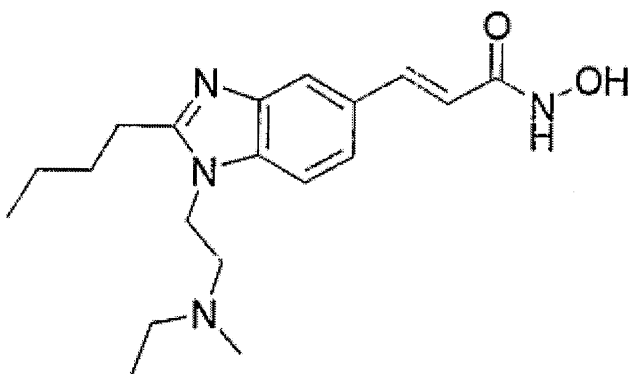
3-(2-butyl-1-piperidin-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



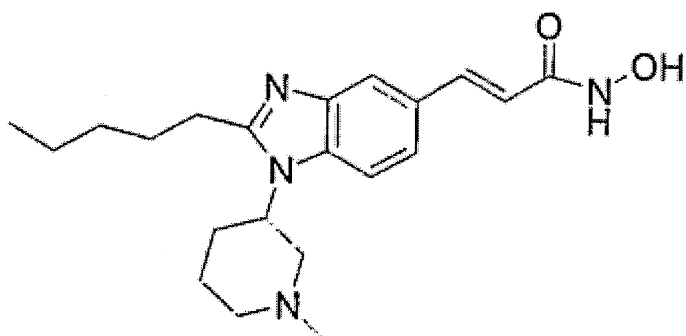
3-(2-hexyl-1-piperidin-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



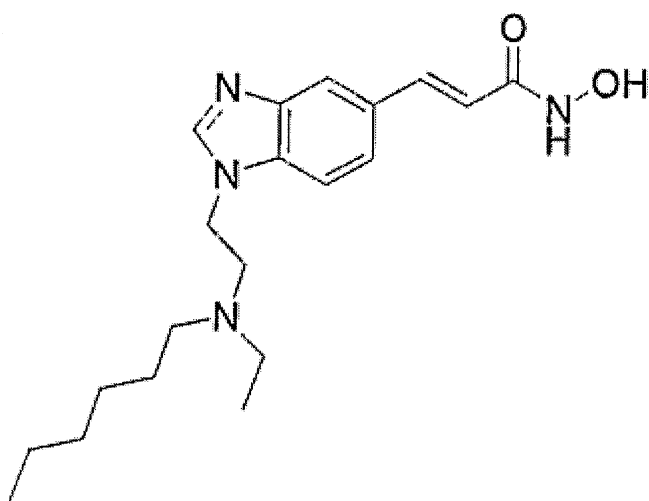
3-(1-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-ethyl}-2-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



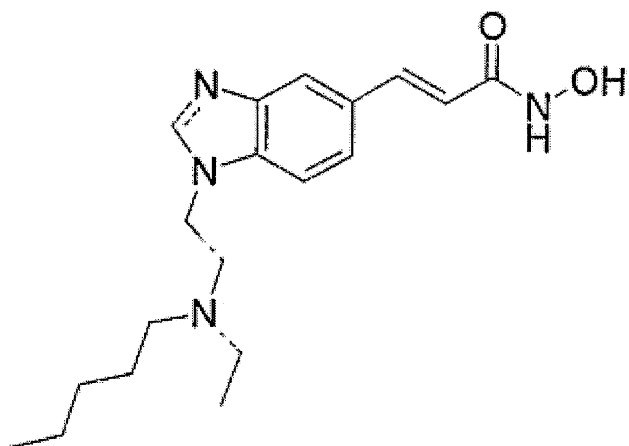
3-{2-butyl-1-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



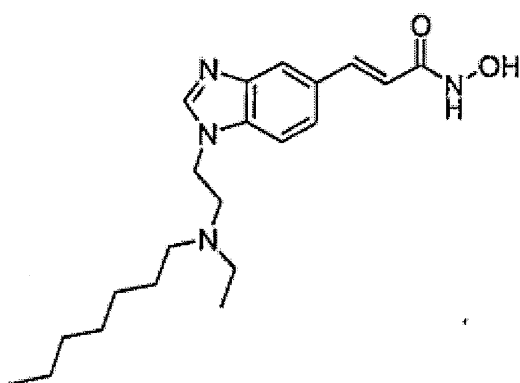
N-hydroxy-3-[1-(1-methyl-piperidin-3-yl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit



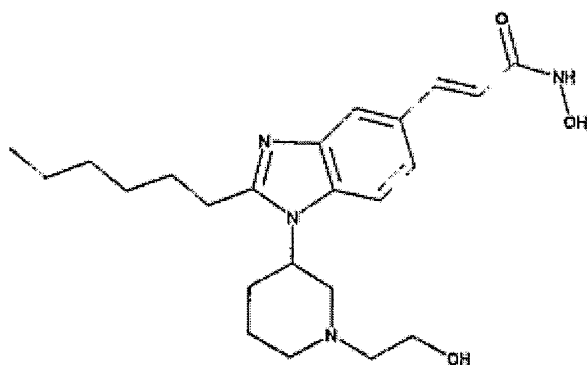
3-{1-[2-(ethyl-hexyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



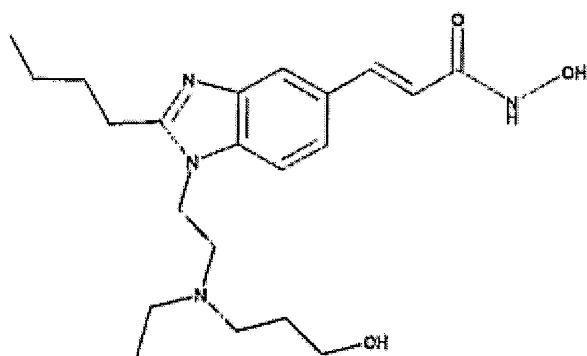
3-{1-[2-(ethyl-pentyl-amino)-ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



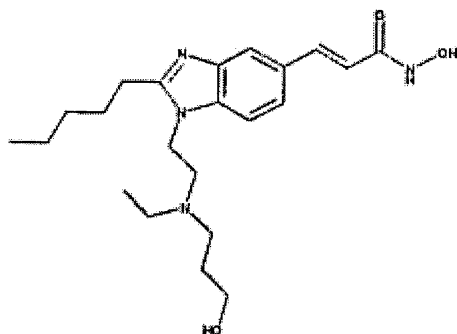
3-{1-[2-(ethyl-heptyl-amino)-ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



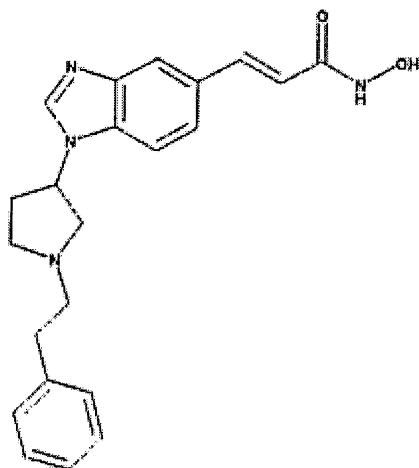
(E)-3-{2-hexyl-1-[1-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-3-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



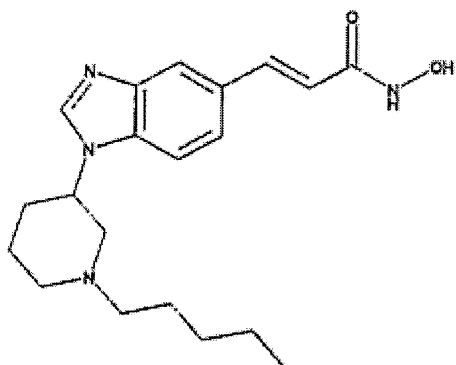
3-(2-butyl-1-{2-[ethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-ethyl}-1H-benzimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



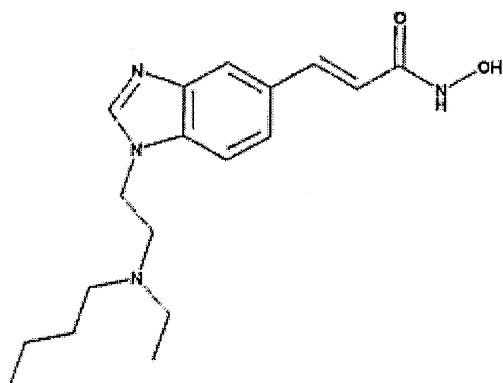
3-(1-{2-[ethyl-(3-hydroxypropyl)-amino]-ethyl}-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



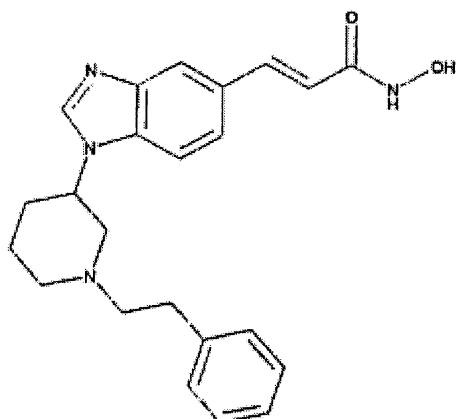
(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-phenethylpyrrolidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit



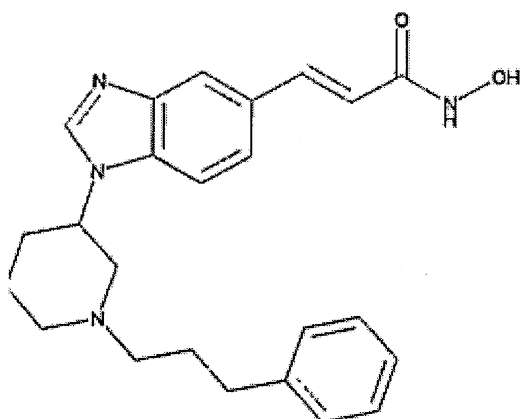
(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-pentylpiperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit



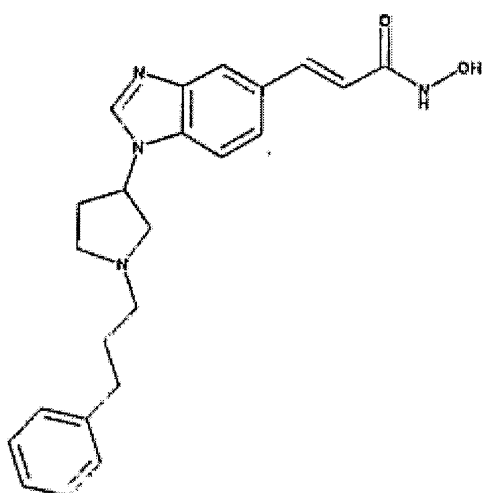
3-{1-[2-(butyl-ethyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



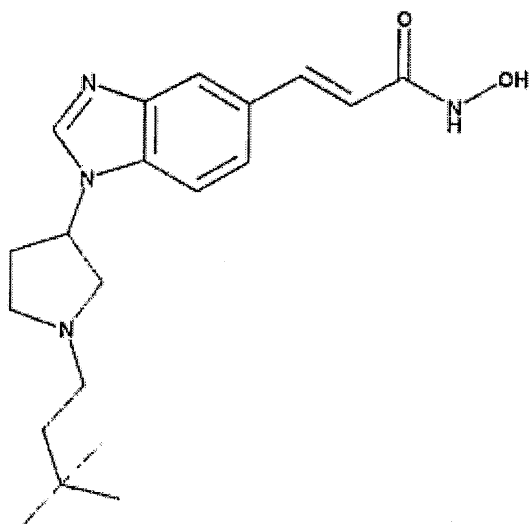
(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-phenethylpiperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamide



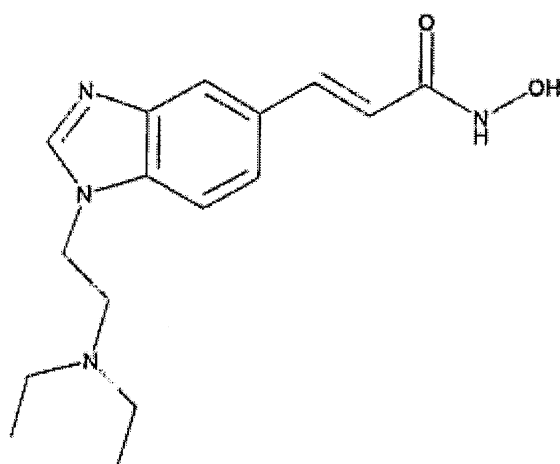
(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-(3-phenylpropyl)piperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamide



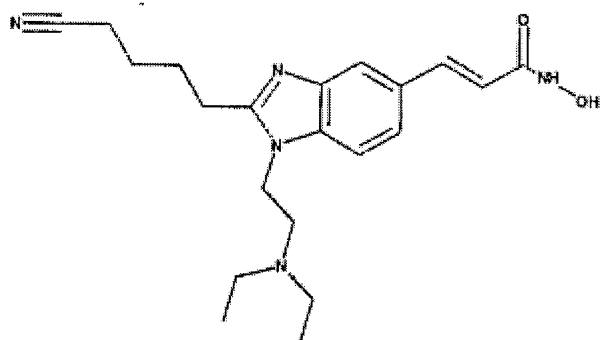
(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamide



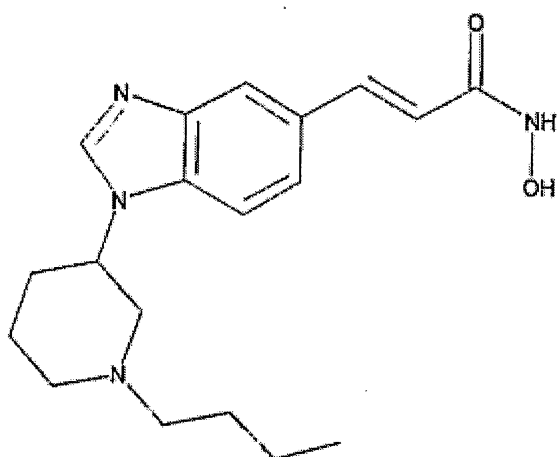
3-{1-[1-(3,3-dimethyl-butyl)-pyrrolidin-3-yl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



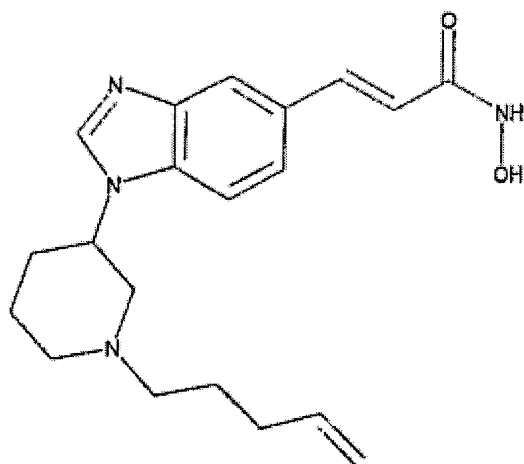
(E)-3-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-benzo[d]-imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



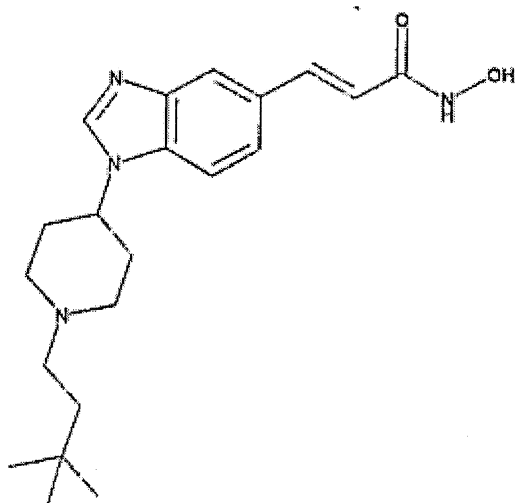
3-[2-(4-cyano-butyl)-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



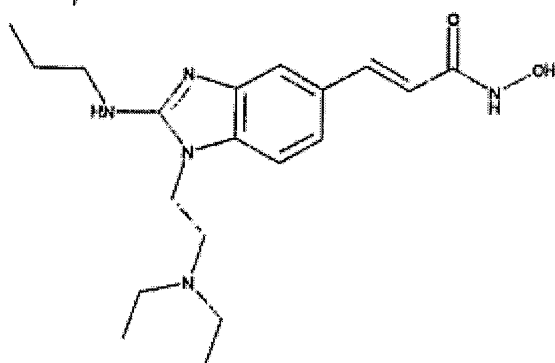
(E)-3-(1-(1-butylpiperidin-3-yl)-1H-benzo[d]-imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



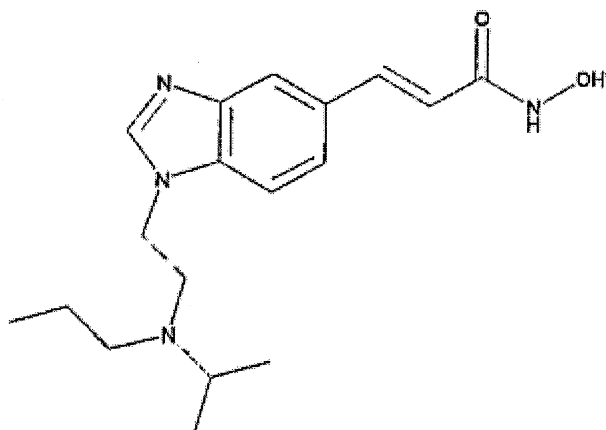
(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-(pent-4-enyl)-piperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit



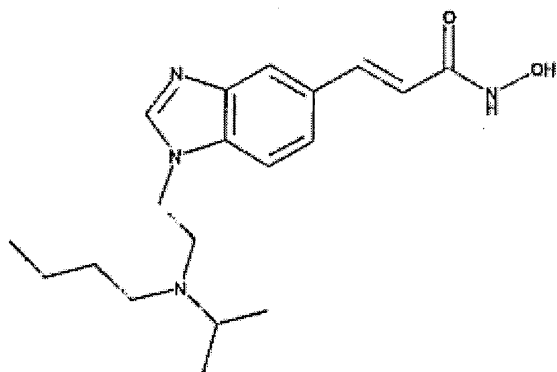
(E)-3-(1-(1-(3,3-dimethylbutyl)-piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



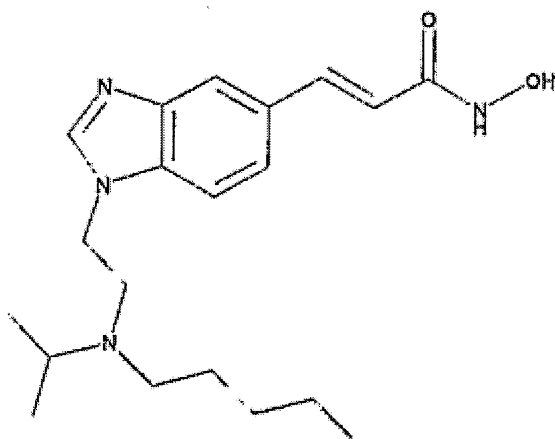
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-propylamino-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



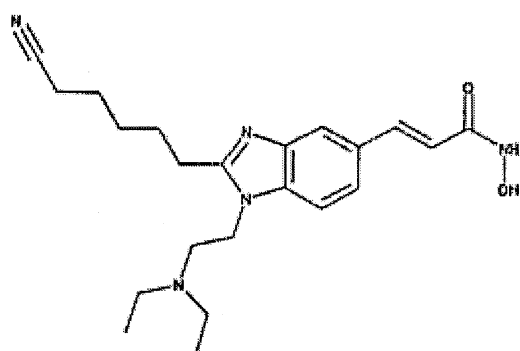
(E)-N-hydroxy-3-(1-(2-(isopropyl-(propyl)-amino)-ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit



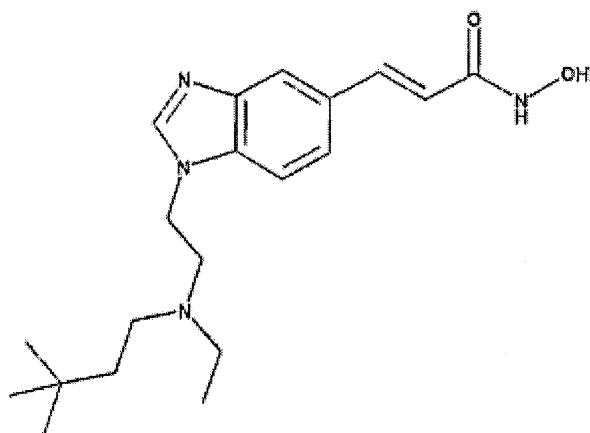
3-{1-[2-(butyl-isopropyl-amino)-ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



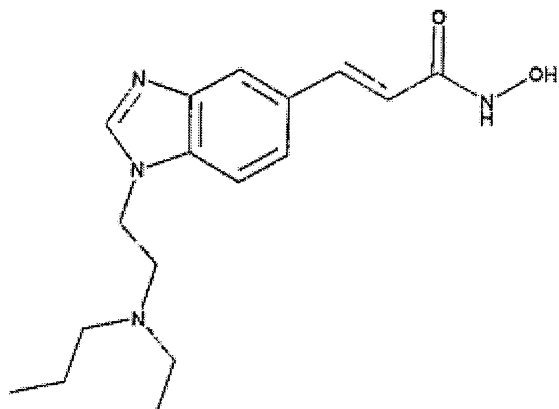
N-hydroxy-3-{1-[2-(isopropyl-pentyl-amino)-ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-acrylamit



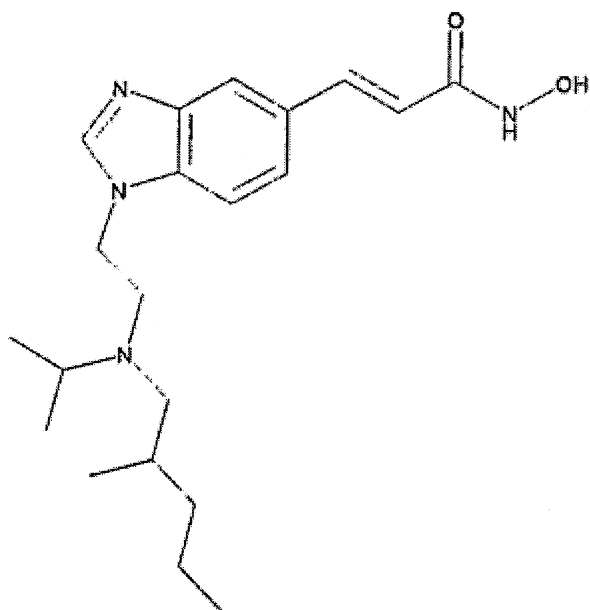
3-[2-(5-cyano-pentyl)-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



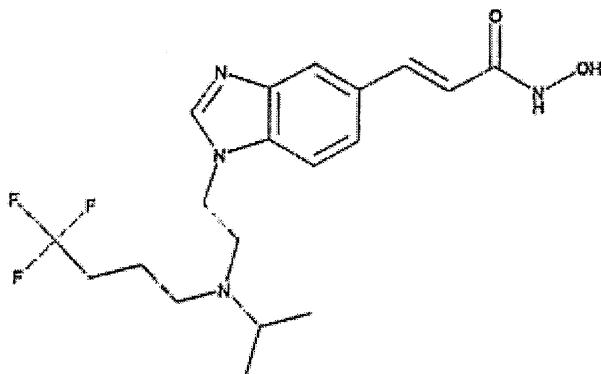
3-(1-{2-[(3,3-dimethyl-butyl)-ethyl-amino]-ethyl}-1H-benzimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



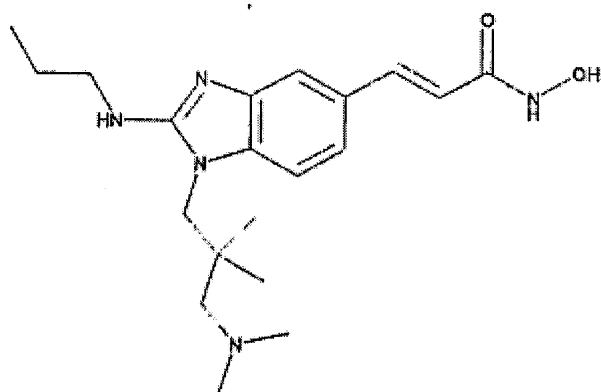
3-{1-[2-(ethyl-propyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



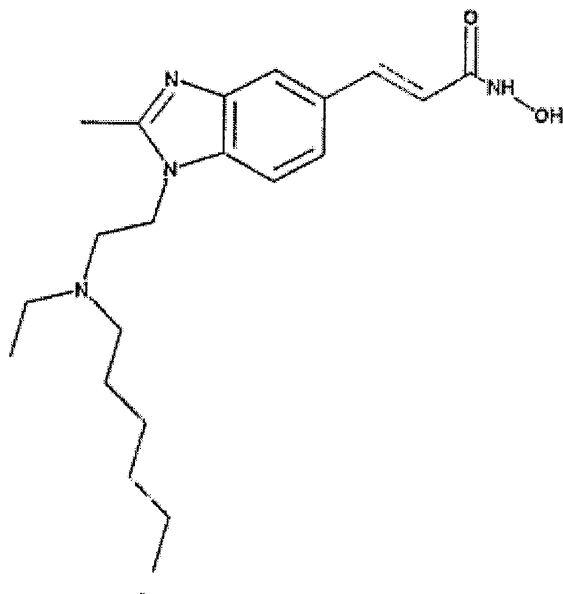
N-hydroxy-3-(1-{2-[isopropyl-(2-methyl-pentyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-acrylamit



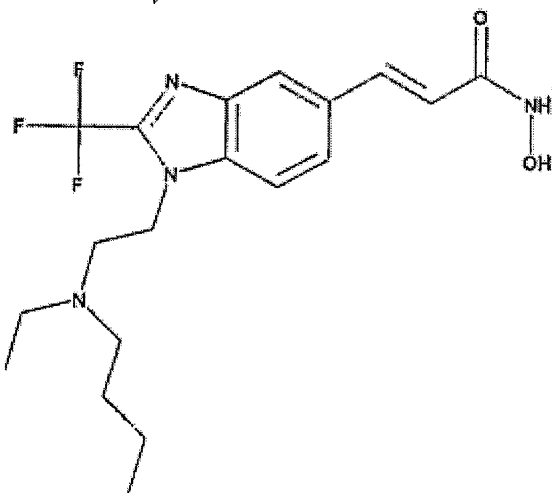
(E)-N-hydroxy-3-(1-(2-(isopropyl(4,4,4-triflobutyl)amino)-ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit



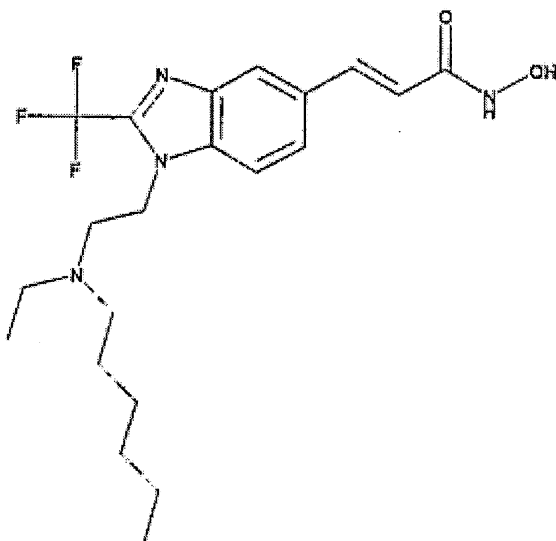
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-propylamino-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



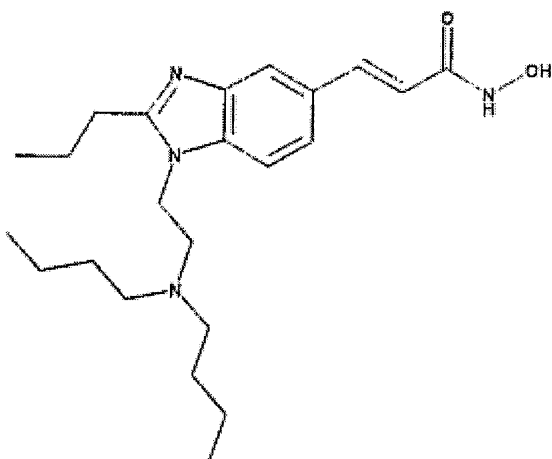
3-{1-[2-(ethyl-hexyl-
amino)-ethyl]-2-metyl-1H-
benzoimidazol-5-yl}-N-
hydroxy-acrylamit



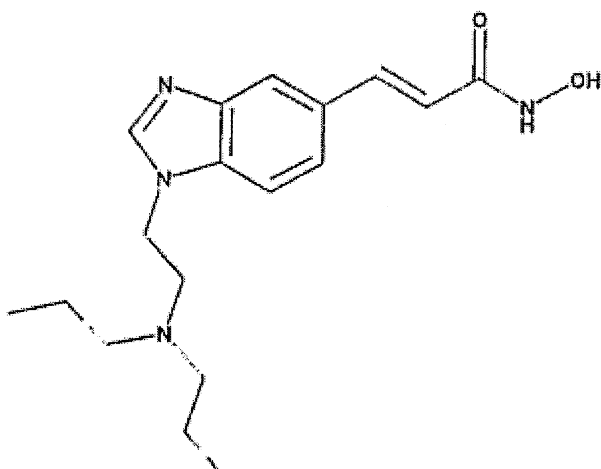
3-{1-[2-(butyl-ethyl-
amino)-ethyl]-2-
triflometyl-1H-
benzoimidazol-5-yl}-N-
hydroxy-acrylamit



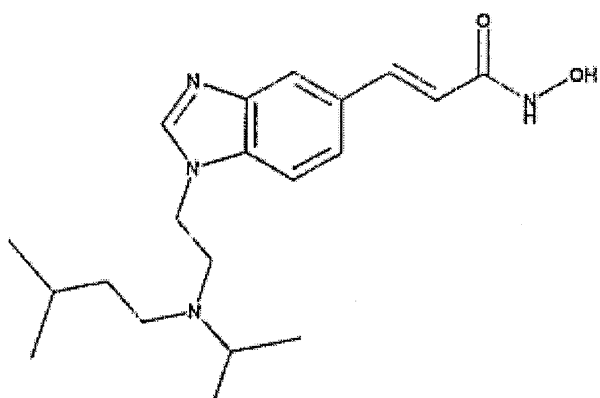
3-{1-[2-(ethyl-hexyl-
amino)-ethyl]-2-
triflometyl-1H-
benzoimidazol-5-yl}-N-
hydroxy-acrylamit



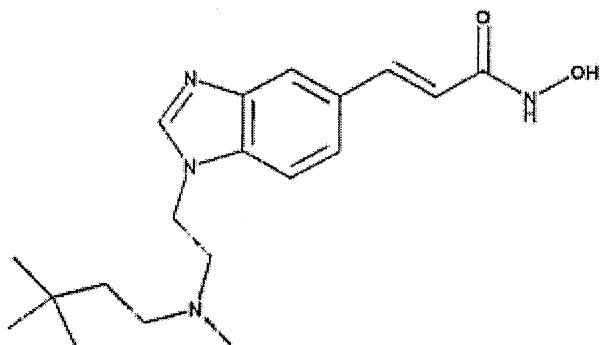
(E)-3-(1-(2-(dibutylamino)ethyl)-2-propyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



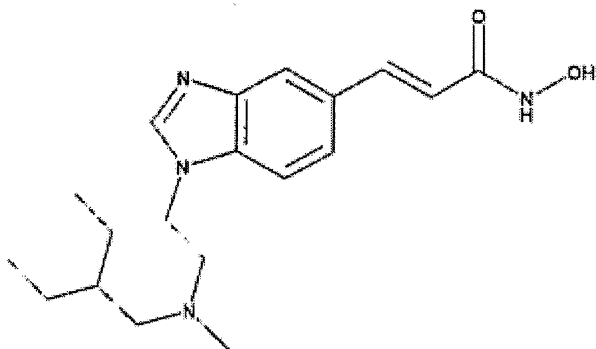
3-[1-(2-dipropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



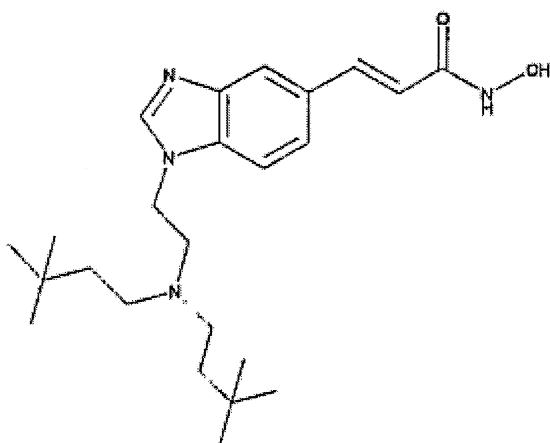
N-hydroxy-3-(1-{2-[isopropyl-(3-methylbutyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-acrylamit



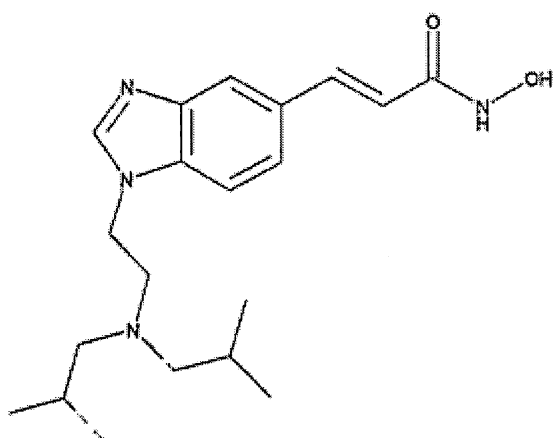
3-(1-{2-[(3,3-dimethylbutyl)-methyl-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



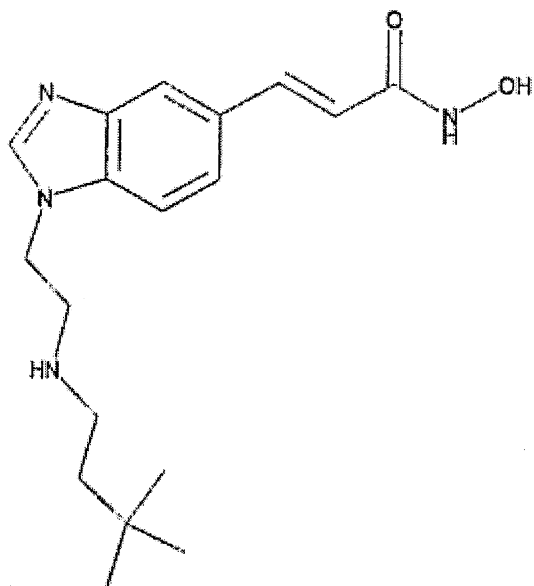
3-(1-{2-[(2-ethyl-butyl)-
methyl-amino]-ethyl}-1H-
benzoimidazol-5-yl)-N-
hydroxy-acrylamit



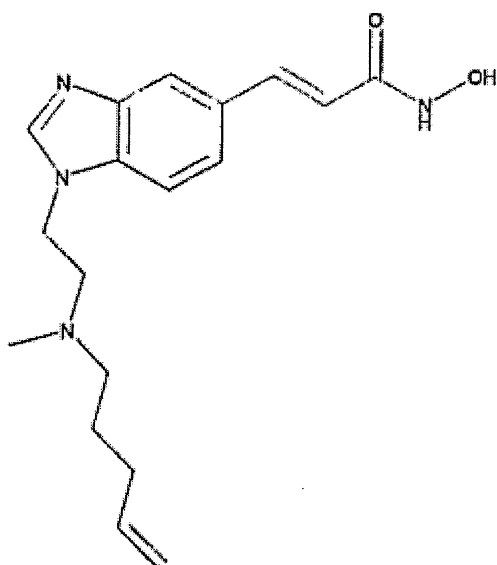
(E)-3-(1-(2-(bis(3,3-
dimethylbutyl)amino)ethyl)-
1H-benzo[d]imidazol-5-
yl)-N-hydroxy-acrylamit



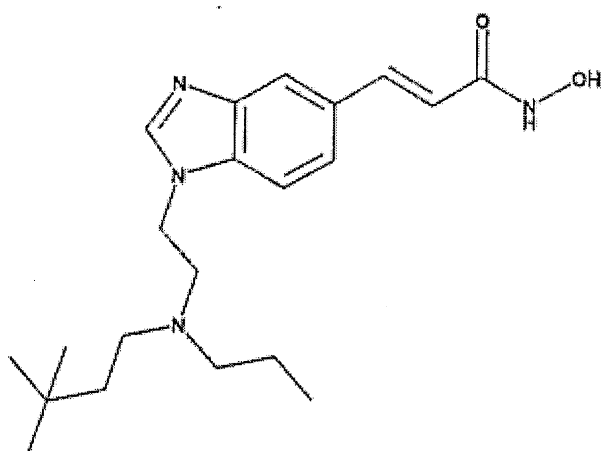
(E)-3-(1-(2-
(diisobutylamino)-ethyl)-
1H-benzo[d]imidazol-5-
yl)-N-hydroxy-acrylamit



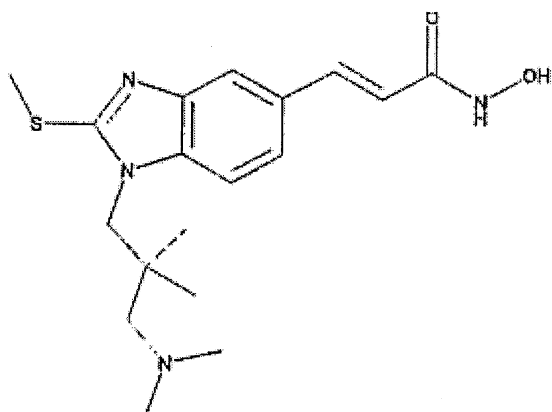
3-{1-[2-(3,3-dimethylbutylamino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



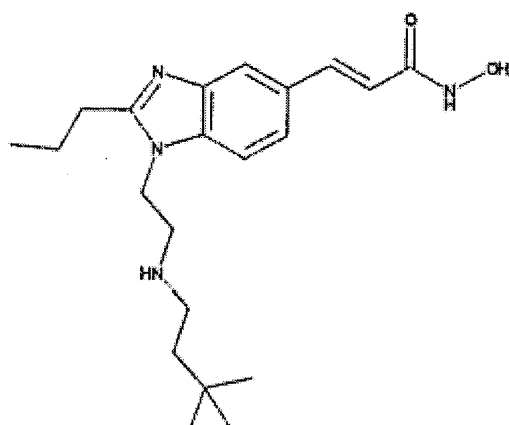
N-hydroxy-3-{1-[2-(methyl-pent-4-enyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylamit



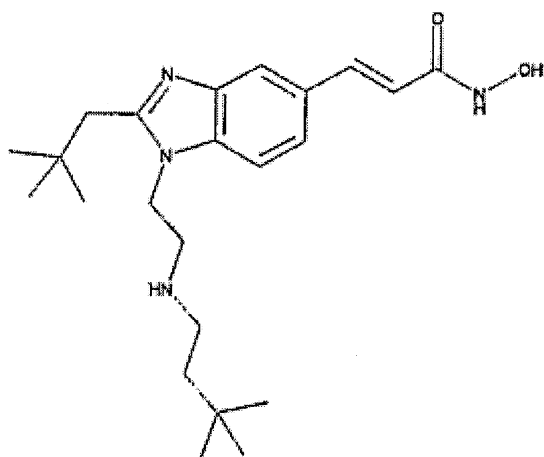
3-(1-{2-[(3,3-dimethylbutyl)-propyl-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



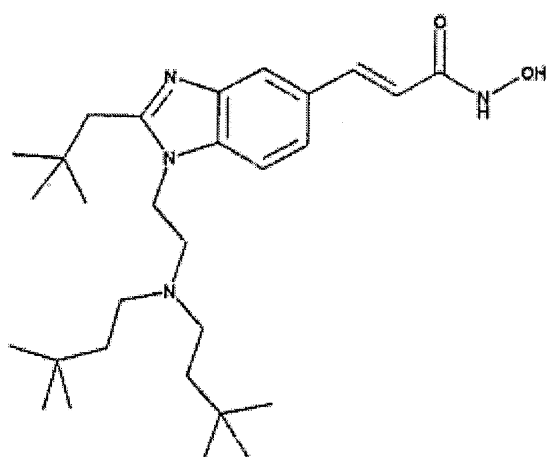
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-methylsulfanyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



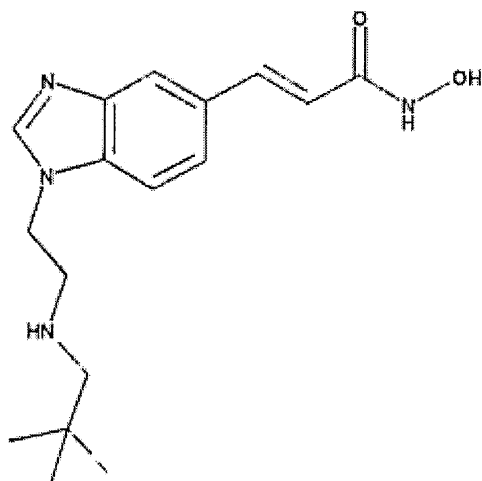
3-{1-[2-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



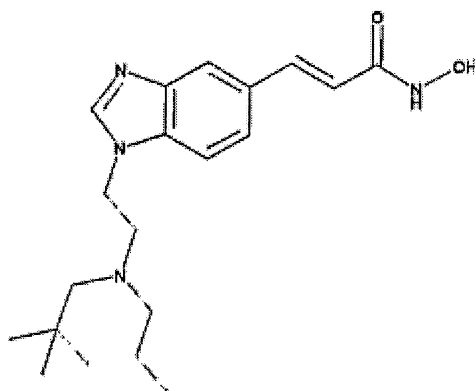
3-[1-[2-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



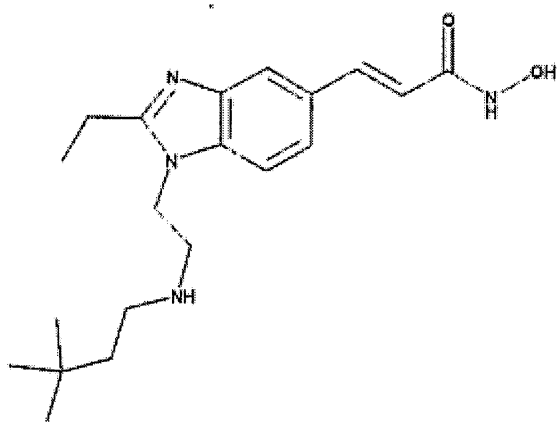
3-[1-{2-[bis-(3,3-dimethyl-butyl)-amino]-ethyl}-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit



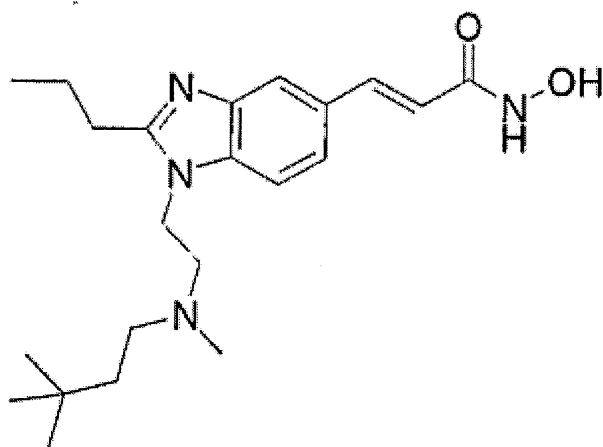
3-{1-[2-(2,2-dimethylpropylamino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



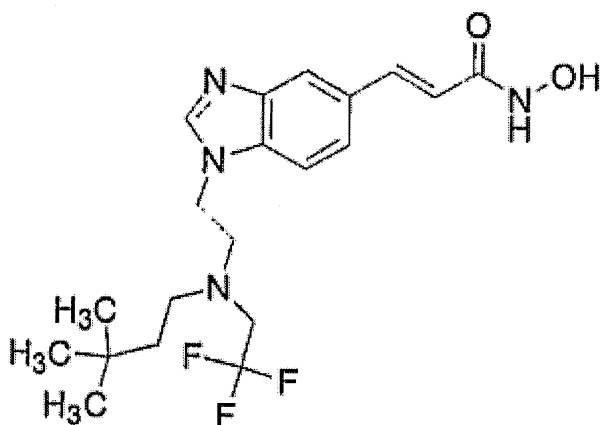
3-(1-{2-[(2,2-dimethylpropyl)-propyl-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



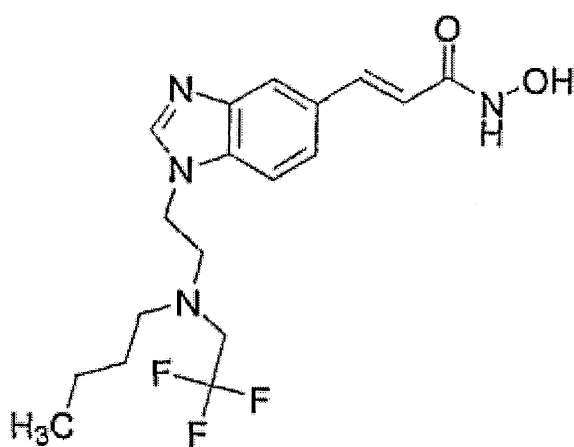
3-{1-[2-(3,3-dimethylbutylamino)-ethyl]-2-ethyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit



3-(1-{2-[(3,3-dimethylbutyl)-methyl-amino]-ethyl}-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



3-(1-{2-[(3,3-dimethylbutyl)-(2,2,2-trifluoroethyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit



3-(1-{2-[butyl-(2,2,2-trifluoroethyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit.

Hợp chất được mô tả trong sáng chế là hợp chất hydroxamat có gốc axit hydroxamic ở một trong số các nhóm thế, hợp chất này có thể là chất ức chế deaxetylaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế histon deaxetylaza. Hợp chất hydroxamat có thể thích hợp để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn gây ra bởi, liên quan đến hoặc đi kèm với sự phá vỡ quá trình tăng sinh tế bào và/hoặc tạo mạch khi được sử dụng riêng hoặc sử dụng cùng với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng. Ví dụ về rối loạn này là bệnh ung thư.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng cho người theo cách bất kỳ chấp nhận được để sử dụng qua đường tiêu hoá như dùng qua đường miệng hoặc trực tràng, hoặc ngoài đường tiêu hoá như dùng dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch và trong chân bì. Việc tiêm thuốc có thể là tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục hoặc gián đoạn. Hoạt chất thường được pha vào chất mang hoặc chất pha loãng được dụng và với lượng đủ để cung cấp liều có tác dụng điều trị cho bệnh nhân.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ức chế này có thể có độc tính chọn lọc hoặc độc tính cao hơn đối với các tế bào tăng sinh nhanh, ví dụ khối u ung thư, so với các tế bào bình thường.

Thuật ngữ “bệnh ung thư”, như được sử dụng ở đây, là thuật ngữ chung được dùng cho rất nhiều bệnh đặc trưng bởi sự tăng sinh bất thường không kiểm soát được của các tế bào.

Cần phải hiểu rằng, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư xương bao gồm bệnh bệnh sacôm Ewing, bệnh sacôm xương, bệnh sacôm sụn và bệnh tương tự, khối u não và khối u hệ thần kinh trung ương bao gồm u thần kinh thính giác, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm và các khối u não khác, u tuỷ sống, bệnh ung thư vú bao gồm caxinom ống tuyến vú, caxinom ống tuyến vú di căn, bệnh ung thư đại-trực tràng, caxinom tuyến đại-trực tràng tiến triển, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư tuyến nội tiết bao gồm caxinom vỏ tuyến thượng thận, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến yên, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến ức, bướu tân sinh của nhiều tuyến nội tiết, bệnh ung thư đường tiêu hoá bao gồm ung thư dạ dày, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tiểu tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư ống mật ngoài gan, u dạng caxinom đường tiêu hoá, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư hệ sinh dục-tiết niệu bao gồm ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư cơ quan sinh dục nữ bao gồm ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư tử cung/nội mạc tử cung, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư tế bào nuôi khi thai nghén, bệnh ung thư vòi Fallop, bệnh sacôm hệ tiết niệu, bệnh ung thư vùng đầu và cổ bao gồm bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư môi, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư thanh quản, bệnh ung thư hạ hầu, bệnh ung thư hầu-miệng, bệnh ung thư mũi, bệnh ung thư cánh mũi, bệnh ung thư hầu-mũi, bệnh bạch cầu bao gồm bệnh bạch cầu trẻ em, bệnh bạch cầu dạng lympho cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tuỷ cấp tính, bệnh bạch cầu dạng lympho mạn tính, bệnh bạch cầu dạng tuỷ mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh bạch cầu dạng tiền tuỷ bào cấp tính, bệnh bạch cầu dạng

tương bào, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu tủy bào, u tủy, rối loạn hệ tạo máu bao gồm hội chứng loạn sản tủy xương, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh thiếu máu bất sản, bệnh thiếu máu Fanconi, macroglobulin huyết Waldenstroms, bệnh ung thư phổi bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u trung biểu mô, u lympho bao gồm bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào T ở da, u lympho tế bào T ngoại biên, u lympho liên quan đến hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome), u lympho tế bào B, u lympho Burkitt, bệnh ung thư mắt bao gồm u nguyên bào võng mạc, u hắc sắc tố trong mắt, bệnh ung thư da bao gồm u hắc sắc tố, bệnh ung thư da không do u hắc sắc tố, caxinom tế bào gai, bệnh ung thư tế bào Merkel, bệnh bệnh sacôm mô mềm như bệnh sacôm mô mềm ở trẻ em, bệnh sacôm mô mềm ở người lớn, bệnh sacôm Kaposi, bệnh ung thư hệ tiết niệu bao gồm bệnh ung thư thận, khối u Wilms, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư niệu đạo và bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp.

Ví dụ về bệnh ung thư có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế là bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư thận (ví dụ, bệnh caxinom tế bào thận), bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư đại-trực tràng và bệnh ung thư não.

Ví dụ về bệnh ung thư có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu như bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu tủy bào, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu dạng lympho cấp tính, bệnh bạch cầu dạng tế bào T cấp tính và u lympho như u lympho tế bào B (ví dụ, u lympho Burkitt), u lympho tế bào T ở da (CTCL: Cutaneous T-Cell Lymphoma) và u lympho tế bào T ngoại biên.

Ví dụ về bệnh ung thư có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế là khối u rắn và bệnh máu ác tính. Theo một phương án khác, các loại ung thư được ưu tiên có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế là bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư gan và ung thư buồng trứng.

Theo một phương án khác, ví dụ về bệnh ung thư có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế là bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và khối u trung biểu mô.

Theo một phương án khác, ví dụ về bệnh ung thư có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế là caxinom tế bào sáng/u trung thận, bệnh ung thư ruột và bệnh ung thư tụy.

Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng để điều trị rối loạn liên quan đến sự mất điều hoà histon deacetylaza (HDAC).

Nhiều rối loạn có liên quan đến hoặc được biết là trung gian ít nhất một phần bởi hoạt tính HDAC, trong đó hoạt tính HDAC được biết là đóng vai trò trong việc kích thích sự khởi phát bệnh, hoặc có các triệu chứng đã biết hoặc đã được chứng minh là sẽ được giảm nhẹ nhờ chất ức chế HDAC. Các rối loạn thuộc loại này được cho là có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn sau: rối loạn tăng sinh (ví dụ, bệnh ung thư); bệnh thoái hoá thần kinh bao gồm bệnh Huntington, bệnh thoái hoá thần kinh gây bởi polyglutamin, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh động kinh, bệnh thoái hoá thể vân liềm đen, bệnh liệt trên nhân tiến triển, loạn trương lực cơ do xoắn vặn, bệnh vẹo cổ và loạn vận động, bệnh run có tính gia đình, hội chứng Gilles de la Tourette, bệnh thể Lewy lan toả, bệnh Pick, bệnh xơ cứng cột bên nguyên phát do xuất huyết trong não, bệnh teo cơ tuỷ, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh đa dây thần kinh mô kẽ phì đại, bệnh viêm võng mạc sắc tố, chứng teo thần kinh thị giác di truyền, bệnh liệt cơ cứng hai chân di truyền, bệnh mất điều hoà tiến triển và hội chứng Shy-Drager; bệnh chuyển hoá bao gồm bệnh đái tháo đường typ 2; bệnh thoái hoá mắt bao gồm bệnh tăng nhãn áp, bệnh thoái hoá điểm vàng do tuổi già, bệnh thoái hoá điểm vàng do cận thị, bệnh tăng nhãn áp mỏng mắt đỏ, bệnh viêm giác mạc mô kẽ, bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thoái hoá võng mạc do dị tật Peter, bệnh võng mạc Cellophane; loạn dưỡng Cogan; loạn dưỡng giác mạc; tân tạo mạch mỏng mắt (bệnh mỏng mắt đỏ); tân tạo mạch giác mạc; bệnh võng mạc ở trẻ đẻ non; phù điểm vàng; lỗ điểm vàng; nếp nhăn điểm vàng; bệnh viêm bờ mi, cận thị, u kết mạc không ác tính; bệnh viêm và/hoặc rối

loạn hệ miễn dịch bao gồm bệnh viêm đa khớp dạng thấp (RA), bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp mạn tính thiếu niên, bệnh túc chủ chống lại mảnh ghép, bệnh vảy nến, bệnh hen, bệnh khớp đốt sống, bệnh Crohn, bệnh viêm đường ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm gan do rượu, bệnh đái tháo đường, hội chứng Sjogrens, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh cầu thận màng, đau do trệch đĩa đệm, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng; bệnh liên quan đến tạo mạch bao gồm ung thư, bệnh vảy nến, bệnh viêm đa khớp dạng thấp; rối loạn tâm lý bao gồm rối loạn cảm xúc lưỡng cực, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh trầm cảm và bệnh sa sút tâm thần; bệnh tim mạch bao gồm bệnh suy tim, tình trạng tái phát hẹp, chứng phì đại tim và bệnh xơ vữa động mạch; bệnh xơ hoá bao gồm bệnh xơ gan, bệnh xơ hoá phổi, xơ nang và u xơ mạch; bệnh nhiễm trùng bao gồm bệnh nhiễm nấm, như bệnh nấm Candida Albicans, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm virus, như bệnh ecpet, bệnh nhiễm ký sinh trùng đơn bào, như bệnh sốt rét, bệnh nhiễm Leishmania, bệnh nhiễm Trypanosoma brucei, bệnh nhiễm Toxoplasma và bệnh nhiễm Coccidioides và rối loạn hệ tạo máu bao gồm bệnh thiếu máu Địa Trung Hải, bệnh thiếu máu và bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Khi sử dụng các hợp chất theo sáng chế, các hợp chất này có thể được dùng ở dạng bào chế hoặc cách sử dụng cho phép hợp chất có tính sinh khả dụng. Chuyên gia trong lĩnh vực bào chế được phẩm có thể dễ dàng chọn được dạng bào chế và cách sử dụng thích hợp tùy theo các đặc tính cụ thể của hợp chất được chọn, bệnh cần điều trị, giai đoạn bệnh được điều trị và những điều kiện có liên quan khác. Tham khảo thêm tài liệu: Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co. (1995).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng bào chế cùng với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dùng. Các hợp chất theo sáng chế, khi mà bản thân chúng có hiệu lực, thường được bào chế và sử dụng ở dạng muối được dùng của chúng do các dạng này thường là ổn định hơn, dễ kết tinh hơn và dễ tan hơn.

Tuy nhiên, các hợp chất này thường được sử dụng dưới dạng dược phẩm

được bào chế tùy theo cách sử dụng mong muốn. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng. Dược phẩm được bào chế theo những cách đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất gói dược phẩm hoặc bộ kit gồm một hoặc nhiều đồ chứa trong đó có chứa một hoặc nhiều thành phần của dược phẩm theo sáng chế. Trong gói hoặc bộ kit này có thể có đồ chứa để đựng liều đơn vị của (các) chất. Bộ kit có thể gồm dược phẩm chứa hoạt chất ở dạng đậm đặc (kể cả dược phẩm đông khô nhanh), hoạt chất có thể được pha loãng thêm trước khi sử dụng hoặc có thể được bào chế ở nồng độ sử dụng, trong đó các lọ nhỏ có thể chứa một hoặc nhiều liều. Thông thường, trong bộ kit, liều đơn có thể được chứa trong lọ nhỏ vô trùng để bác sĩ có thể sử dụng luôn lọ này, trong đó lọ nhỏ sẽ chứa lượng và nồng độ cần thiết của (các) chất. Nhiều tài liệu in có thể đi kèm với (các) đồ chứa này, ví dụ như hướng dẫn sử dụng, hoặc thông báo ở dạng được quy định bởi cơ quan quản lý về sản xuất, sử dụng hoặc mua bán dược phẩm hoặc chế phẩm sinh học, thông báo này thể hiện sự phê chuẩn của cơ quan quản lý về sản xuất, sử dụng hoặc mua bán dược phẩm cho phép sử dụng trên người.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều loại thuốc khác, như thuốc hoá trị liệu hoặc thuốc ức chế HDAC và/hoặc các phương pháp (ví dụ, phẫu thuật, xạ trị) để điều trị rối loạn/bệnh nêu trên. Các thành phần này có thể được sử dụng trong cùng một chế phẩm hoặc trong các chế phẩm riêng rẽ. Nếu sử dụng trong các chế phẩm riêng rẽ, thì hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng lần lượt hoặc đồng thời với (các) thuốc khác.

Ngoài việc có thể sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác, như thuốc hoá trị liệu hoặc thuốc ức chế HDAC, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo liệu pháp kết hợp. Khi đó, các hợp chất này thường được sử dụng kết hợp với nhau. Do đó, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời (dưới dạng chế phẩm kết hợp) hoặc lần lượt nhằm đạt được hiệu quả mong muốn. Điều này là đặc biệt cần thiết khi mà profin trị liệu của mỗi hợp chất là khác nhau, nhưng tác dụng kết hợp của hai loại thuốc lại cho kết quả điều

trị cao hơn.

Dược phẩm theo sáng chế dùng để tiêm truyền ngoài đường tiêu hoá bao gồm dung dịch nước hoặc không có nước vô khuẩn, hệ phân tán, hỗn dịch hoặc nhũ dịch được dụng cũng như bột vô khuẩn để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc hệ phân tán vô khuẩn dùng để tiêm ngay trước khi sử dụng. Ví dụ về chất mang, chất pha loãng, dung môi hoặc chất dẫn có nước và không có nước thích hợp là nước, etanol, rượu polyhydric (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol và các chất tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ôliu), và este hữu cơ tiêm truyền được như etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng các chất bao như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết trong hệ phân tán, và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Các dược phẩm này cũng có thể chứa chất phụ trợ như chất bảo quản, chất thẩm ướt, chất nhũ hoá và chất làm phân tán. Để ngăn vi sinh vật hoạt động, có thể đưa thêm vào dược phẩm các chất kháng khuẩn và chống nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, axit phenol sorbic và các chất tương tự. Cũng có thể cần bổ sung các chất đẳng trương như đường, natri clorua và các chất tương tự. Chế phẩm dùng để tiêm truyền có thể được hấp thu kéo dài nhờ việc bổ sung thêm chất làm chậm quá trình hấp thu như nhôm monostearat và gelatin.

Nếu muốn, và để phân phối có hiệu quả hơn, các hợp chất này có thể được đưa vào các hệ thống giải phóng chậm hoặc giải phóng hướng đích như hệ cốt polyme, liposom và vi cầu.

Các chế phẩm dùng để tiêm truyền được khử khuẩn, ví dụ, bằng cách lọc qua thiết bị lọc chặn vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa vào các chất khử khuẩn dưới dạng thành phần rắn vô khuẩn có thể được hoà tan hoặc phân tán trong nước vô khuẩn hoặc môi trường tiêm truyền vô khuẩn khác ngay trước khi sử dụng.

Dạng liều rắn để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột và thuốc cốm. Trong các dạng liều rắn này, hoạt chất được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang trợ dược dụng như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc a) chất độn như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol và axit silixic, b) chất kết dính như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin,

polyvinyl-pyrrolidon, sucroza và gôm acaxia, c) chất làm ẩm như glyxerol, d) chất gây rã như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, silicat và natri cacbonat, e) chất làm tan chậm như parafin, f) chất làm tăng tốc độ hấp thu như hợp chất amoni bậc bốn, g) chất thấm ướt như rượu xetylic và glyxerol monostearat, h) chất hấp thụ như cao lanh và đất sét bentonit, và i) chất làm trơn như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol dạng rắn, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng. Đối với viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều cũng có thể chứa chất đệm.

Các hỗn hợp dạng rắn thuộc loại tương tự cũng có thể được dùng làm chất đệm trong viên nang gelatin mềm và cứng sử dụng tá dược như lactoza hoặc đường sữa, polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao và các chất tương tự.

Dạng liều rắn là viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn và thuốc cốm có thể được bào chế có lớp bao và vỏ như lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã được biết rõ trong kỹ thuật bào chế thuốc. Các dạng liều rắn này có thể tùy ý chứa chất cản quang và cũng có thể có thành phần sao cho hoặc tốt hơn là chỉ giải phóng (các) hoạt chất ở một phần nhất định trong đường ruột, một cách tùy chọn, theo cách giải phóng chậm. Ví dụ về các thành phần để gắn hoạt chất có thể được sử dụng là hợp chất polyme và sáp.

Nếu muốn, và để phân phối có hiệu quả hơn, các hợp chất này có thể được đưa vào các hệ thống giải phóng chậm hoặc giải phóng hướng đích như hệ cốt polyme, liposom và vi cầu.

Các hoạt chất cũng có thể ở dạng bao vi nang, nếu thích hợp, bằng một hoặc nhiều tá dược nêu trên.

Dược phẩm dạng liều lỏng để sử dụng qua đường miệng bao gồm nhũ dịch, dung dịch, hỗn dịch, xirô và cồn ngọt được dụng. Ngoài hoạt chất, dạng liều lỏng có thể chứa chất pha loãng trợ thường dùng trong kỹ thuật bào chế, ví dụ, nước hoặc dung môi khác, chất làm tan và chất nhũ hoá như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetyl formamit, dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, mầm, dầu ôliu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu

tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng.

Ngoài chất pha loãng trợ, dược phẩm dùng qua đường miệng có thể còn chứa chất phụ trợ như chất thấm ướt, chất nhũ hoá và chất tạo hỗn dịch, chất tạo ngọt, chất điều vị và chất tạo hương.

Ngoài hoạt chất, hỗn dịch có thể chứa chất tạo hỗn dịch như rượu isostearylic etoxy hoá, polyoxyetylen sorbitol và este sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và tragacan, và hỗn hợp của chúng.

Tốt hơn, nếu dược phẩm để sử dụng trong trực tràng hoặc âm đạo là thuốc đạn, thuốc này có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với tá dược hoặc chất mang thích hợp không gây kích ứng như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp thuốc đạn, các tá dược này là chất rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng lại là chất lỏng ở nhiệt độ cơ thể và do vậy nó tan ra trong khoang trực tràng hoặc âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Các dạng liều để sử dụng khu trú chứa hợp chất theo sáng chế bao gồm thuốc bột, miếng dán, thuốc phun xịt, thuốc mỡ và thuốc xông. Hoạt chất được trộn trong điều kiện vô khuẩn với chất mang dược dụng và chất bảo quản, nếu cần, chất đệm hoặc chất đẩy có thể cần được sử dụng.

Thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị” hoặc “lượng hữu hiệu” được dùng để chỉ một lượng đủ để tạo ra hiệu quả có lợi hoặc mong muốn. Lượng hữu hiệu có thể được dùng theo một hoặc nhiều lần sử dụng. Lượng hữu hiệu thường là đủ để giảm nhẹ, cải thiện, giữ ổn định, đảo ngược, làm chậm hoặc ngăn cản sự tiến triển bệnh. Lượng có tác dụng điều trị có thể được xác định dễ dàng bởi bác sĩ khám bệnh và chẩn đoán bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường và theo dõi kết quả đạt được trong những trường hợp tương tự. Khi xác định lượng có tác dụng điều trị, cần xem xét nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loài động vật, độ lớn, độ tuổi và tình trạng sức khỏe, bệnh cụ thể mắc phải, mức độ trầm trọng của bệnh, đáp ứng của bệnh nhân đối với việc điều trị, hợp chất cụ thể được sử dụng, chế độ sử dụng, tính sinh khả dụng của chế phẩm được dùng, chế độ liều được chọn, việc sử dụng những loại thuốc khác và các điều kiện tương ứng khác.

Mức liều được ưu tiên sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 300mg/kg thể trọng mỗi ngày. Mức liều được ưu tiên hơn sẽ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 80mg/kg thể trọng mỗi ngày, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 50mg/kg thể trọng mỗi ngày. Mức liều thích hợp có thể được sử dụng chia thành nhiều liều nhỏ mỗi ngày.

Như đã nêu trên, hợp chất theo các phương án được mô tả có tác dụng ức chế các histon deacetylaza. Hoạt tính enzym của histon deacetylaza có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết [xem tài liệu: Yoshida M. et al, J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990), J. Taunton et al, Science 1996, 272:408]. Theo một số phương án, chất ức chế histon deacetylaza tương tác với và/hoặc làm giảm hoạt tính của nhiều histon deacetylaza đã biết trong tế bào, chúng có thể thuộc cùng loại histon deacetylaza hoặc thuộc các loại histon deacetylaza khác nhau. Theo một số phương án khác, chất ức chế histon deacetylaza tương tác với và làm giảm hoạt tính của chủ yếu một histon deacetylaza, ví dụ HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3 hoặc HDAC-8, các loại này thuộc enzym HDAC nhóm I [xem tài liệu: De Ruijter A.J.M. et al, Biochem. J., 370, 737-749 (2003)]. HDAC cũng có thể nhắm đến các chất không phải histon để điều hoà nhiều chức năng sinh học liên quan đến sinh bệnh học của bệnh. Các cơ chất không phải histon bao gồm Hsp90, α -tubulin, p53, NF κ B và HIF1 α [xem tài liệu: Drummond et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 45:495 (2004)]. Một số chất ức chế histon deacetylaza được ưu tiên là những chất tương tác với, và/hoặc làm giảm hoạt tính của histon deacetylaza có liên quan đến sự tạo u, và các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị bệnh tăng sinh. Ví dụ về bệnh hoặc tình trạng bệnh lý tăng sinh tế bào bao gồm bệnh ung thư (kể cả các loại di căn bất kỳ), bệnh vảy nến, và các rối loạn tăng sinh tế bào cơ trơn như tình trạng tái phát hẹp. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đặc biệt là để điều trị các khối u như bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vùng đầu và/hoặc cổ, hoặc bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tụy và bệnh ung thư não cũng như bệnh máu ác tính như u lympho và bệnh bạch cầu. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh tăng sinh

kháng lại việc điều trị bằng các thuốc hoá trị liệu khác; và để điều trị tình trạng bệnh lý tăng sinh quá mức như bệnh bạch cầu, bệnh vảy nến và tình trạng tái phát hẹp. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị tình trạng tiền ung thư hoặc tăng sản bao gồm bệnh polip u tuyến có tính gia đình, bệnh polip u tuyến đại tràng, loạn sản tuỷ xương, loạn sản nội mạc tử cung, tăng sản nội mạc tử cung không điển hình, loạn sản cổ tử cung, tân sinh trong biểu mô âm đạo, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, papilom thanh quản, chứng dày sừng do ánh sáng và ánh nắng mặt trời, chứng dày sừng tiết bã và bệnh u sừng gai. Theo phương án ưu tiên, ví dụ về tình trạng tiền ung thư hoặc tăng sản có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế là bệnh polip u tuyến có tính gia đình, bệnh polip u tuyến đại tràng và loạn sản tuỷ xương.

Ngoài ra, hợp chất theo các phương án được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh thoái hoá thần kinh, và bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch.

Theo một phương án, rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm ung thư, bệnh viêm và/hoặc rối loạn hệ miễn dịch (ví dụ, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ toàn thân), u xơ mạch, bệnh tim mạch, bệnh xơ hoá, bệnh đái tháo đường, bệnh tự miễn, bệnh thoái hoá thần kinh cấp tính và mạn tính như bệnh Huntington, bệnh Parkinson, tình trạng phá vỡ mô thần kinh và bệnh nhiễm trùng như bệnh nhiễm nấm, vi khuẩn và virus. Theo một phương án khác, rối loạn này là rối loạn tăng sinh. Theo một phương án khác nữa, rối loạn tăng sinh là bệnh ung thư.

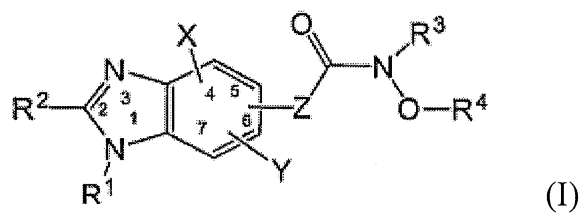
Các chất ức chế histon deacetylaza theo sáng chế có tác dụng chống tăng sinh hữu hiệu và kích thích sự biệt hoá, dừng chu kỳ phân chia tế bào ở pha G1 hoặc G2, và gây chết tế bào tiền định.

Phương pháp tổng hợp chất ức chế deacetylaza

Sáng chế cũng đề xuất một số phương pháp để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế.

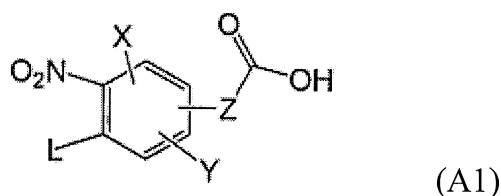
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I) như

được xác định trên đây:

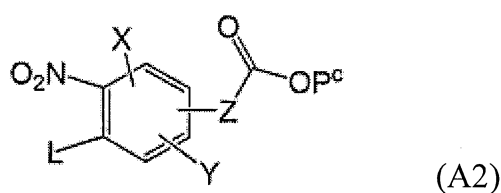


bao gồm các bước:

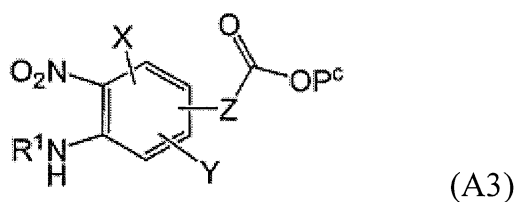
(a) tạo ra hợp chất có công thức (A1):



(b) bảo vệ nhóm carboxyl để tạo ra hợp chất có công thức (A2):



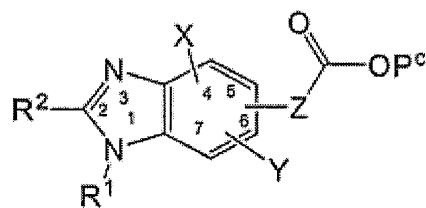
(c) thay nhóm rời chuyển bằng amin có công thức R^1NH_2 để tạo ra hợp chất có công thức (A3):



(d) tùy ý cho hợp chất thu được phản ứng để chức hóa tiếp nhóm R^1 ;

(e) khử nhóm nitro;

(f) cho sản phẩm đã khử phản ứng với hợp chất có công thức R^2CO_2H hoặc hợp chất có công thức R^2CHO và đóng vòng sản phẩm thu được để tạo ra hợp chất có công thức (A4):



(A4)

(g) chuyển hoá hợp chất thu được thành hợp chất có công thức (I);

trong đó bước (d) có thể được thực hiện sau bước bất kỳ trong số các bước (c), (e) hoặc (f) và trong đó bước (e) và bước (f) có thể được thực hiện lần lượt hoặc đồng thời.

Chuỗi phản ứng nêu trên thường sử dụng nhóm bảo vệ nhóm carboxyl. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” được dùng để chỉ nhóm hoá học có các đặc tính sau: 1) phản ứng có chọn lọc với nhóm chức cần thiết với hiệu suất cao để tạo ra chất được bảo vệ bền vững trước các phản ứng dự kiến cần được bảo vệ; 2) có thể loại bỏ một cách chọn lọc ra khỏi chất được bảo vệ để thu được nhóm chức cần thiết; và 3) có thể loại bỏ được với hiệu suất cao bằng các chất phản ứng tương hợp với (các) nhóm chức khác có mặt hoặc được tạo ra trong các phản ứng dự kiến đó. Ví dụ về nhóm bảo vệ thích hợp được trình bày trong tài liệu: Greene et al. (1991) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York). Nhiều nhóm bảo vệ nhóm carboxyl đã biết có thể được sử dụng và phương pháp được chọn để gắn kết nhóm bảo vệ sẽ phụ thuộc vào việc chọn nhóm bảo vệ sẽ sử dụng, điều đó đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Theo một phương án, nhóm bảo vệ là nhóm bảo vệ nhóm alkyl để tạo thành este. Các nhóm bảo vệ có thể được tạo ra theo nhiều cách, tuy nhiên thường thấy là chúng có thể được điều chế dễ dàng bằng cách cho axit tự do phản ứng với rượu trong điều kiện axit. Ví dụ về rượu thích hợp cho mục đích này là metanol, tuy nhiên, cũng có thể sử dụng các rượu khác như etanol, propanol, butanol và các rượu tương tự.

Chuỗi phản ứng nêu trên cũng lợi dụng nhóm rời chuyển ở vị trí thích hợp trên hợp chất ban đầu để tạo điều kiện cho phản ứng với amin ở bước (b). Nhóm rời chuyển là nhóm hoá học dễ dàng được thay thế bằng một nhóm hoá học mong muốn. Do đó, trong mọi trường hợp, sự lựa chọn nhóm rời chuyển phụ thuộc vào

khả năng mà nhóm cụ thể được thay thế bằng nhóm hoá học mong muốn. Các nhóm rời chuyển thích hợp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ xem tài liệu: “Advanced Organic Chemistry” Jerry March 4th Ed., trang 351-357, Oak Wick and Sons, NY (1997). Ví dụ về nhóm rời chuyển thích hợp là halogen, alkoxy (như etoxy, metoxy), sulfonyloxy, arylsulfonyl tùy ý được thế và các chất tương tự, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Ví dụ cụ thể về nhóm này là clo, iodo, bromo, flo, etoxy, metoxy, metonsulfonyl, triflat và các nhóm tương tự. Tốt hơn, nếu nhóm rời chuyển là clo hoặc bromo. Phản ứng thay thế nhóm rời chuyển thường được thực hiện bằng cách cho hợp chất có nhóm rời chuyển đó phản ứng với chất ái nhân như amin được thế vòng thơm ái nhân để thay thế nhóm rời chuyển. Phản ứng này thường là phản ứng giữa hợp chất có nhóm rời chuyển với lượng dư amin trong dung môi không gây ảnh hưởng đến phản ứng. Amin có thể thay đổi và thường được chọn sao cho tạo ra kiểu thế thích hợp sau khi thay thế nhóm rời chuyển. Phản ứng thế cũng có thể được xúc tác bởi một chất xúc tác bất kỳ trong số nhiều chất xúc tác đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này như paladi, đồng và các chất tương tự.

Theo một số phương án, có thể cần chức hóa thêm nhóm R^1 đã được đưa vào trong phản ứng thay thế ở ngay trong bước này hoặc ở bước sau trong phương pháp tổng hợp. Việc này có thể được thực hiện theo nhiều cách tùy theo nhóm chức cụ thể của nhóm R^1 được đưa vào. Ví dụ, nếu nhóm R^1 chứa nhóm NH thì nhóm này có thể được cho phản ứng tiếp với các chất khác để bổ sung thêm nhóm chức. Ví dụ, nhóm này có thể được cho phản ứng với axit, clorua axit hoặc anhydrit axit trong điều kiện chuẩn để tạo ra liên kết amit. Theo cách khác, nhóm này có thể được cho phản ứng với aldehyt trong điều kiện khử (amin hoá khử) để tạo ra alkyl amin (thông qua hợp chất imin). Theo cách khác, nhóm này có thể được cho phản ứng với chất alkyl hoá như alkyl halogenua để tạo ra amin alkyl hoá tương ứng. Amin cũng có thể được cho phản ứng với aryl hoặc alkyl sulfonyl clorua để tạo ra nhóm aryl hoặc alkyl sulfonyl trên hợp chất amin. Cũng có thể là hợp chất amin đưa vào ở dạng được bảo vệ, trong trường hợp đó, nhóm bảo vệ nhóm amin cần được loại bỏ trong điều kiện chuẩn trước khi các cải biến nêu trên được thực hiện. Nếu vậy thì nhóm bảo vệ thường được loại bỏ trong điều kiện

chuẩn (tùy theo tính chất cụ thể của nhóm bảo vệ) và sau đó thực hiện phản ứng như đã mô tả trên đây.

Chuỗi phản ứng này còn bao gồm bước khử nhóm nitro. Phản ứng khử nhóm nitro có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, nhóm đó có thể được khử bằng cách sử dụng chất khử mạnh như LiAlH_4 hoặc NaBH_4 (thường là trong dung môi rượu). Phản ứng này cũng có thể được thực hiện bằng cách cho phản ứng với triphenyl phosphin trong nước hoặc cho phản ứng với SnCl_2 hoặc Zn (thường là trong dung môi rượu hoặc axit axetic hoặc hỗn hợp của chúng). Phản ứng khử có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp bất kỳ, tuy nhiên phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi hydroxyl như metanol hoặc etanol với sự có mặt của axit axetic.

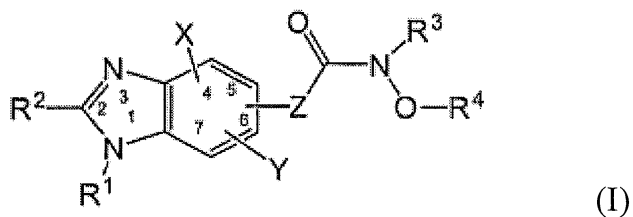
Sau đó, phương pháp này thường bao gồm phản ứng giữa nhóm nitro đã khử với nhóm carboxyl hoặc aldehyt để tạo ra hợp chất mà sau đó hợp chất này sẽ được đóng vòng để tạo ra hợp chất vòng. Phương pháp này thường có bước bổ sung nhóm carboxyl hoặc aldehyt với lượng theo hệ số tỷ lệ vào dung dịch chứa di-amin trong điều kiện phản ứng thích hợp. Các điều kiện này thường dẫn tới sự loại nước của sản phẩm phản ứng như dùng thiết bị Dean-and-Stark hoặc với sự có mặt của chất kết hợp như DCC.

Phản ứng khử nhóm nitro để tạo ra sản phẩm đã khử và phản ứng giữa sản phẩm đã khử này với nhóm carbonyl (axit hoặc aldehyt), sau đó đóng vòng nội phân tử có thể được thực hiện lần lượt hoặc các phản ứng này có thể được thực hiện cùng lúc trong một bình phản ứng.

Phương pháp tổng hợp bao gồm bước chuyển hoá các hợp chất thu được thành các hợp chất theo sáng chế. Phương pháp này có thể được thực hiện theo nhiều cách, nhưng cách thực hiện thuận tiện nhất là cho các hợp chất này phản ứng với hydroxylamin hydroclorua để tạo ra axit hydroxamic tự do. Có thể dễ dàng tạo ra các loại axit hydroxamic khác nằm trong phạm vi của sáng chế bằng cách sử dụng các dẫn xuất hydroxylamin khác nhau.

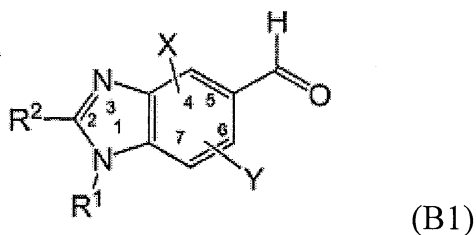
Theo một phương án khác, phương pháp tổng hợp các hợp chất có công

thức (I) như được xác định trên đây:

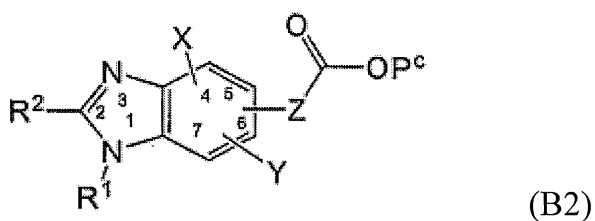


bao gồm các bước:

(a) tạo ra aldehyt có công thức (B1):



(b) cho aldehyt thu được phản ứng với chất olefin hoá được thể thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức (B2):



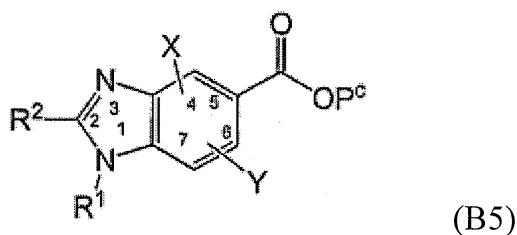
(c) chuyển hoá hợp chất thu được thành hợp chất có công thức (I).

Chuỗi phản ứng này sử dụng phương pháp olefin hoá để tạo ra nhóm chức cần thiết cho vòng có sáu cạnh. Chất olefin hoá được sử dụng có thể là chất olefin hoá bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, chất olefin hoá là chất phản ứng Wittig (phospho ylit hoặc phosphoran). Các chất phản ứng thuộc loại này có thể thu được dễ dàng bằng cách cho muối phosphoni phản ứng với bazơ. Theo một phương án khác, chất olefin hoá là chất phản ứng Horner Emmons hoặc Wadsworth Emmons, đó là phosphonat ylit $(RO)_2P(O)-CH_2R$, chất này có thể được điều chế dễ dàng bằng phản ứng Arbuzov. Trong mọi trường hợp, phản ứng này được tiến hành trong điều kiện chuẩn. Việc chọn đúng chất phản ứng sẽ tạo ra được nhiều sản phẩm cần điều chế khác nhau.

Theo phương pháp tổng hợp trên đây, sản phẩm thu được được chuyển hoá thành các hợp chất theo sáng chế bằng cách sử dụng các phương pháp nêu trên.

Aldehyt dùng làm hợp chất ban đầu trong phương pháp tổng hợp nêu trên có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, aldehyt được tạo ra bằng phương pháp sau:

(1) tạo ra hợp chất có công thức (B5) như được mô tả trên đây



(2) chuyển hoá hợp chất thu được này thành aldehyt.

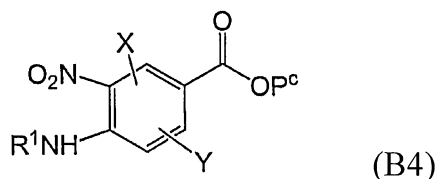
Hợp chất có công thức (B5) có thể được chuyển hoá thành aldehyt bằng nhiều phương pháp khác nhau đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, bước chuyển hoá bao gồm trước hết là khử nhóm carboxyl được bảo vệ để tạo thành rượu, sau đó oxy hoá rượu thu được. Phản ứng khử nhóm carboxyl có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, phương pháp này có thể bao gồm bước xử lý nhóm carboxyl được bảo vệ bằng một chất khử mạnh như DIBAL, LiAlH_4 , LiBH_4 , lithi trimetyl bo hydrua, $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (trong THF hồi lưu) và trietoxysilan trong dung môi không ảnh hưởng đến phản ứng. Theo cách khác, thay vì khử hết nhóm carboxyl được bảo vệ để tạo thành rượu, có thể trực tiếp khử có chọn lọc thành aldehyt bằng cách sử dụng các điều kiện chuẩn.

Khi đã thu được rượu, rượu này có thể được oxy hoá thành aldehyt bằng nhiều phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phản ứng oxy hoá này có thể bao gồm việc cho rượu phản ứng với các chất oxy hoá như dicromat axit, KMnO_4 , Br_2 , MnO_2 , ruteni tetroxit và các chất tương tự. Phản ứng này cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng Jones. Phản ứng chuyển hoá này cũng có thể được thực hiện bằng cách loại hydro có xúc tác hoặc bằng

cách cho phản ứng với các chất như N-bromosuccinimide hoặc các hợp chất liên quan. Phản ứng oxy hoá thường được thực hiện trong điều kiện chuẩn.

Hợp chất có công thức (B5) có thể được tạo ra theo cách bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, bước tạo ra hợp chất có công thức (B5) bao gồm các bước:

(1) tạo ra hợp chất có công thức (B4):



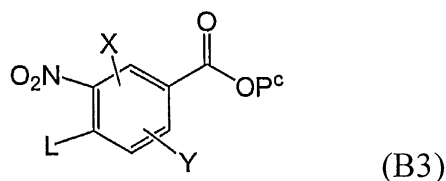
(2) khử nhóm nitro;

(3) cho sản phẩm đã khử phản ứng với hợp chất có công thức R^2CO_2H hoặc hợp chất có công thức R^2CHO và đóng vòng sản phẩm thu được để tạo ra hợp chất có công thức (B5).

Phản ứng khử hợp chất nitro và phản ứng của sản phẩm đã khử thu được từ đó, sau đó đóng vòng sản phẩm thu được thường được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp như đã mô tả trên đây.

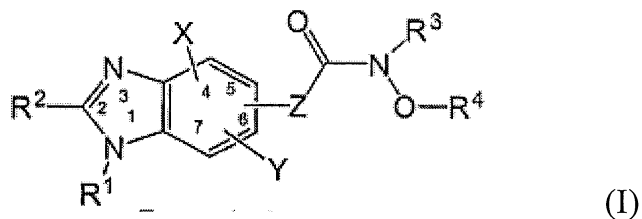
Bước tạo ra hợp chất có công thức (B4) thường bao gồm các bước:

(1) tạo ra hợp chất có công thức (B3):



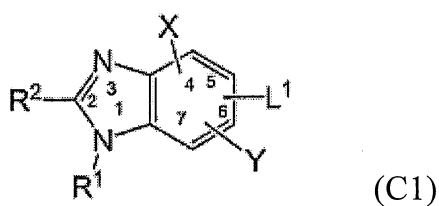
(2) thay nhóm rời chuyển bằng amin có công thức R^1NH_2 để tạo ra hợp chất có công thức (B4): Phản ứng với amin để thay thế nhóm rời chuyển thường xảy ra với sự có mặt của bazơ. Bazơ thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, ví dụ về bazơ thích hợp là amin bậc ba không tự do, cacbonat kim loại kiềm thổ và bazơ vô cơ bất kỳ tương hợp với nhóm carboxylic được bảo vệ. Các bazơ cụ thể là natri cacbonat, natri bicacbonat, kali cacbonat và kali bicacbonat.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định trên đây

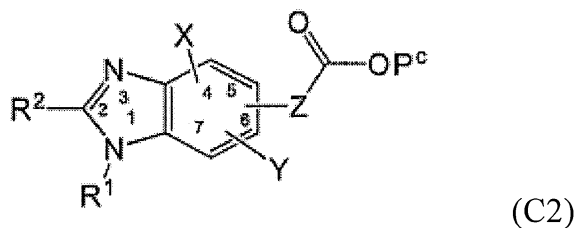


bao gồm các bước:

(a) tạo ra hợp chất có công thức (C1):



(b) chuyển hoá hợp chất có công thức (C1) thành hợp chất có công thức (C2):



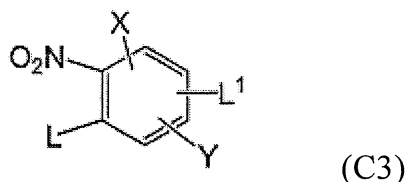
(c) chuyển hoá hợp chất thu được thành hợp chất có công thức (I).

Phản ứng chuyển hoá hợp chất có công thức (C1) thành hợp chất có công thức (C2) có thể được thực hiện trong điều kiện bất kỳ trong số rất nhiều điều kiện đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nói chung, phản ứng thế vòng thơm ái điện tử bất kỳ có thể được sử dụng để tạo ra nhóm chức cần thiết. Ví dụ về phản ứng thích hợp là phản ứng Heck.

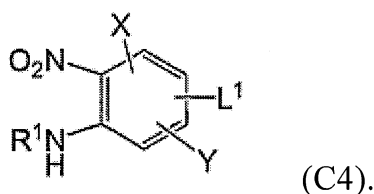
Hợp chất có công thức (C1) có thể được điều chế bằng phương pháp (1) tạo ra hợp chất có công thức (C4) và chuyển hoá hợp chất có công thức (C4) thành hợp chất có công thức (C1). Phương pháp này thường bao gồm bước (a4) khử nhóm nitro để tạo ra sản phẩm đã khử và cho sản phẩm đã khử này phản ứng với hợp chất có công thức R^2CO_2H hoặc hợp chất có công thức R^2CHO , sau đó đóng vòng nội phân tử hợp chất thu được để tạo ra hợp chất có công thức (C1). Phương

pháp này thường được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp như đã mô tả trên đây.

Hợp chất có công thức (C4) thường được điều chế bằng cách tạo ra hợp chất có công thức (C3):



và thay nhóm rời chuyển (L) bằng amin có công thức R^1NH_2 để tạo ra hợp chất có công thức (C4):



Phản ứng thay thế thường được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp như đã mô tả trên đây.

Các chất theo một số phương án có thể được điều chế bằng cách sử dụng các chuỗi phản ứng và sơ đồ điều chế như được mô tả dưới đây, sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và các hợp chất ban đầu dễ kiếm. Mặc dù phương pháp tổng hợp các hợp chất cụ thể theo các phương án của sáng chế được mô tả chi tiết trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các phản ứng hoá học được mô tả có thể được làm thích ứng dễ dàng để điều chế nhiều chất khác theo các phương án khác nhau. Ví dụ, phương pháp tổng hợp các hợp chất không nêu trong ví dụ có thể được thực hiện thành công với các phương án cải biến mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ, ví dụ bằng cách bảo vệ các nhóm gây ảnh hưởng theo cách thích hợp, đổi sang các chất phản ứng thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc thực hiện những thay đổi thông thường đối với điều kiện phản ứng. Các nhóm bảo vệ thích hợp trong phản ứng hữu cơ được mô tả trong tài liệu: T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd

Edition, John Wiley & Sons, 1991. Theo cách khác, các phản ứng khác được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này được hiểu là có thể áp dụng để điều chế các hợp chất khác theo các phương án khác nhau.

Các chất phản ứng được sử dụng để điều chế hợp chất có thể thu được hoặc được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong các ví dụ được mô tả dưới đây, trừ trường hợp có quy định khác, tất cả các giá trị nhiệt độ trong phần mô tả dưới đây được biểu diễn theo độ Celsius và các phần hoặc tỷ lệ phần trăm được tính theo trọng lượng, trừ trường hợp có quy định khác.

Các hợp chất ban đầu và các chất phản ứng khác là sản phẩm của các nhà cung cấp trên thị trường, như Aldrich Chemical Company hoặc Lancaster Synthesis Ltd., và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, trừ trường hợp có quy định khác. Tetrahydrofuran (THF) và N,N-dimethylformamit (DMF) là sản phẩm của Aldrich đóng trong chai SureSeal và sử dụng được ngay. Tất cả các dung môi được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn trong lĩnh vực kỹ thuật này, trừ trường hợp có quy định khác.

Các phản ứng được mô tả dưới đây được thực hiện trong môi trường nitơ, argon dưới áp suất dương hoặc trong thiết bị làm khô, ở nhiệt độ môi trường (trừ trường hợp có quy định khác), trong dung môi khan, và bình phản ứng có nắp cao su để đưa các chất và chất phản ứng vào bình qua bơm tiêm. Bình thủy tinh được sấy trong lò và/hoặc làm khô bằng nhiệt. Việc sắc ký lớp mỏng phân tích được thực hiện trên đĩa Silica gel 60 F 254 có đáy bằng thủy tinh (E Merck (0,25mm)) và rửa giải bằng dung môi có tỷ lệ thích hợp (theo thể tích). Các phản ứng được phân tích bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC: Thin-Layer Chromatography) và sự kết thúc phản ứng được xác định dựa vào mức tiêu thụ hợp chất ban đầu.

Đĩa TLC được quan sát dựa vào mức hấp thụ bức xạ tử ngoại (UV: Ultraviolet) hoặc bằng chất phản ứng p-anisaldehyt dạng phun hoặc chất phản ứng axit phosphomolypdic (Aldrich Chemical, dung dịch 20% trọng lượng trong ethanol), chất phản ứng này được hoạt hóa bằng nhiệt, hoặc bằng cách nhuộm màu trong bình iot. Các bước xử lý thường được thực hiện bằng cách tăng gấp đôi dung

tích phản ứng bằng dung môi phản ứng hoặc dung môi chiết và sau đó rửa bằng các dung dịch nước được chỉ định với lượng bằng 25% thể tích so với lượng dung môi chiết (trừ trường hợp có quy định khác). Các dung dịch thu được được làm khô bằng natri sulfat khan trước khi lọc, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm trên thiết bị bay hơi kiểu quay và dung môi được loại ra trong chân không. Phương pháp sắc ký cột nhanh [xem tài liệu: Still et al, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] được thực hiện bằng cách sử dụng silicagel 60 (Merck KGaA, 0,040-0,063mm, rây cỡ 230-400 theo ASTM) và tỷ lệ silicagel:hợp chất thô nằm trong khoảng từ 20:1 đến 50:1, trừ trường hợp có quy định khác. Phản ứng hydro phân được thực hiện dưới áp suất được chỉ định hoặc áp suất môi trường.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR: Nuclear Magnetic Resonance) được ghi trên phổ kế Bruker AVANCE 400 làm việc ở tần số 400MHz đối với phổ ^1H -NMR và ở tần số 100MHz đối với phổ ^{13}C -NMR. Phổ NMR được đo trong dung dịch CDCl_3 (đơn vị ghi là phần triệu (ppm)), sử dụng clorofom làm chất chuẩn (7,26 và 77,14 ppm) hoặc CD_3OD (3,3 và 49,3 ppm), hoặc $\text{DMSO}-d_6$ (2,50 và 39,5 ppm) hoặc chất chuẩn nội tetrametylsilan (0,00 ppm) nếu thích hợp. Các dung môi dùng cho phổ NMR khác được sử dụng nếu cần. Khi phổ ghi có nhiều đỉnh thì các ký hiệu viết tắt sau được sử dụng: s = đỉnh đơn, d = đỉnh đôi, t = đỉnh ba, q = đỉnh bốn, m = đa đỉnh, br = đỉnh rộng, dd = cặp đỉnh đôi, dt = cặp đỉnh ba. Hằng số liên kết, nếu có, được đo bằng Hz.

Phổ khối thu được bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng/phổ khối (LC/MS: Liquid Chromatography/Mass Spectrometry) trong ESI hoặc APCI. Tất cả các điểm nóng chảy đều chưa được hiệu chỉnh.

Tất cả các hợp chất cuối đều có độ tinh khiết trên 90% (xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC: High Performance Liquid Chromatography) ở bước sóng 254nm và/hoặc 220nm). Điều kiện HPLC phân tích để kiểm tra độ tinh khiết: cột IS Xterra® RP18 3,5 μm 4,6 $\times$ 20mm; 2,0ml/phút, gradien 5%-65% dung môi B trong thời gian 4 phút, sau đó là 65%-95% dung môi B trong thời gian 1 phút và 95% dung môi B trong thời gian 0,1 phút nữa; dung môi A: H_2O chứa 0,1% axit trifloaxetic (TFA); dung môi B: axetonitril chứa 0,1%

TFA.

Các ví dụ sau được dùng để minh hoạ cho các phương án được mô tả ở đây và không bị coi là giới hạn phạm vi của sáng chế. Các hợp chất khác, không phải những hợp chất được mô tả dưới đây, có thể được điều chế bằng cách sử dụng sơ đồ phản ứng được mô tả sau đây hoặc các biến thể hay dạng cải biến thích hợp của chúng.

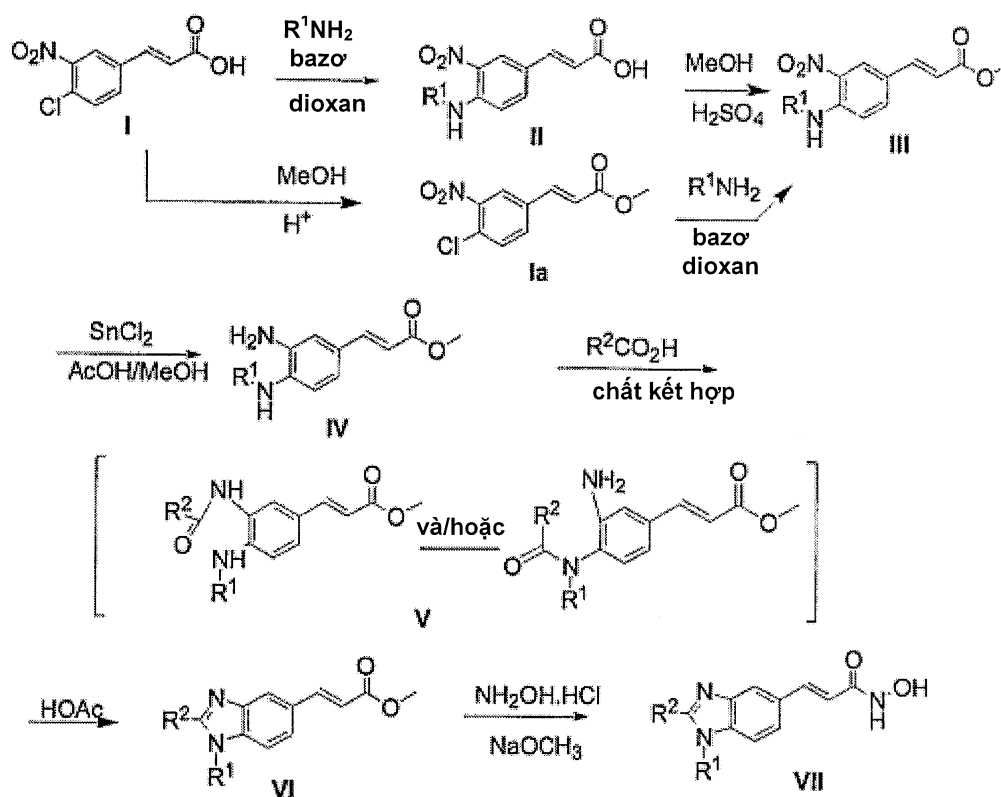
Phương pháp tổng hợp

Sơ đồ I và Sơ đồ II thể hiện các phương pháp được dùng để tổng hợp hợp chất có công thức (Ib), trong đó X và Y là hydro, các hợp chất (VII) có công thức (Ia) có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự, ví dụ, bằng cách chọn hợp chất ban đầu thích hợp. Ví dụ, nếu Z là $-\text{CH}=\text{CH}-$ và gắn vào vị trí C_5 trong công thức (Ib), thì (các) hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự được thể hiện trên Sơ đồ I và Sơ đồ II bắt đầu bằng axit ximamic được thể (ví dụ, axit trans-3-nitro-4-clo-ximamic), nhóm amin thích hợp (R^1NH_2), nhóm axit carboxylic ($\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$, Sơ đồ I) hoặc aldehyt (R^2CHO , Sơ đồ II), và hydroxylamin thích hợp hoặc N-alkyl hydroxylamin (NHR^3OH , trong đó R^3 là như được xác định trên đây trong công thức Ia).

Cụ thể hơn, hợp chất hydroxamat có công thức (Ib) có thể được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp thể hiện trên Sơ đồ I. Phản ứng giữa axit trans-4-clo-3-nitroximamic (I) và amin có công thức R^1NH_2 với sự có mặt của bazơ (ví dụ, trietyl-amin) trong dung môi thích hợp (ví dụ, dioxan) tạo ra hợp chất (II). Xử lý hợp chất (II) trong metanol có chất xúc tác axit (ví dụ, axit sulfuric) để este hoá sẽ thu được hợp chất (III). Theo cách khác, axit carboxylic (I) có thể được este hoá thành metyl este (Ia) và sau đó nhóm clorua được thế bằng nhóm amin thích hợp có công thức R^1NH_2 để tạo ra hợp chất (III). Nhóm nitro của hợp chất (III) có thể được khử bằng chất khử thích hợp (ví dụ, thiếc (II) clorua), và phenylendiamin (IV) thu được được kết hợp với axit $\text{R}^2\text{CO}_2\text{H}$ để tạo ra amit (V), sau đó amit này được đóng vòng trong dung môi thích hợp (ví dụ, axit axetic) để tạo thành benzimidazol (VI) (xem tài liệu: J. Med. Chem., 2001, 44, 1516-1529). Hợp chất hydroxamat (VII) thu được từ metyl este (VI) bằng phương pháp tổng hợp đã biết

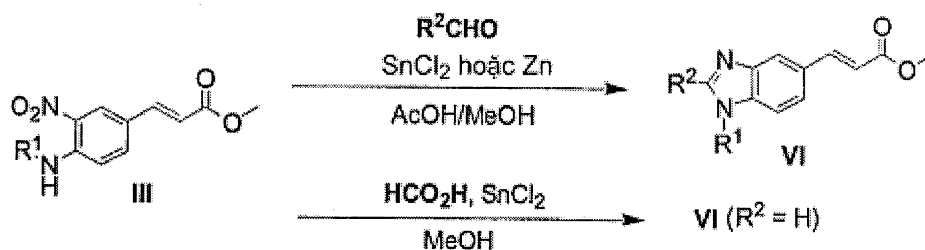
(xem tài liệu: J. Med. Chem., 2002, 45, 753-757).

Sơ đồ I



Theo cách khác, như được thể hiện trên Sơ đồ II, hợp chất (VI) được điều chế bằng cách cho phản ứng với nhóm aldehyt $R^2\text{CHO}$ thích hợp với sự có mặt của chất khử có nhóm nitro (ví dụ, thiếc (II) clorua, hoặc bột kẽm) trong một bình phản ứng (xem tài liệu: Tetrahedron Letters, 2000, 41, 9871-9874). Axit formic được dùng để điều chế hợp chất (VI) khi $R^2 = \text{H}$.

Sơ đồ II



Trên Sơ đồ I và Sơ đồ II, vòng benzimidazol có thể được tạo ra ở bước tạo vòng có aldehyt hoặc axit carboxylic. Các bước từ 1 đến 4 trong phương pháp tổng

hợp sau đây đề cập đến việc sử dụng axit carboxylic để đóng vòng hợp chất (IV) thông qua hợp chất (V) để tạo ra dẫn xuất benzimidazol (VI), sau đó chuyển hoá este (VI) thành hydroxamat (VII). Đối với phản ứng đóng vòng hợp chất (III) trong một bình phản ứng để tạo thành hợp chất (VI), xem các phương pháp tổng hợp trong ví dụ 1.

Bước 1: Khử nhóm nitro

Cho thiếc clorua (5,0mmol) vào dung dịch đã được khuấy trước chứa hợp chất ban đầu (III, 1,0mmol) trong 50ml hỗn hợp đồng dung môi (axit axetic băng:metanol với tỷ lệ 2:8). Dung dịch thu được được đun nóng qua đêm tới nhiệt độ 55°C và sau đó làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra và hỗn hợp còn lại được trung hoà bằng natri bicacbonat tới độ pH = 8. Sản phẩm thô được chiết ba lần bằng diclometan (20ml). Dịch chiết hữu cơ được kết hợp và rửa hai lần bằng nước (15ml) và một lần bằng nước muối (15ml), làm khô thêm bằng Na₂SO₄ trong khoảng thời gian 1 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc và cô đặc; sản phẩm diamin (IV) được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh.

Bước 2: Tạo ra amit

Bổ sung DIEA (3,0mmol) bằng bơm tiêm vào dung dịch đã được khuấy trước chứa axit carboxylic (1,1mmol), diamin (IV, 1,0mmol) và PyBOP (1,1mmol) trong 10ml diclometan khô. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hợp chất amit (V) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel.

Bước 3: Đóng vòng

Hợp chất amit (V) thu được ở bước 2 được xử lý bằng 5ml axit axetic băng, dung dịch này được đun nóng tới nhiệt độ 75°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại ra trong chân không để tạo ra hợp chất (VI) với hiệu suất gần như định lượng.

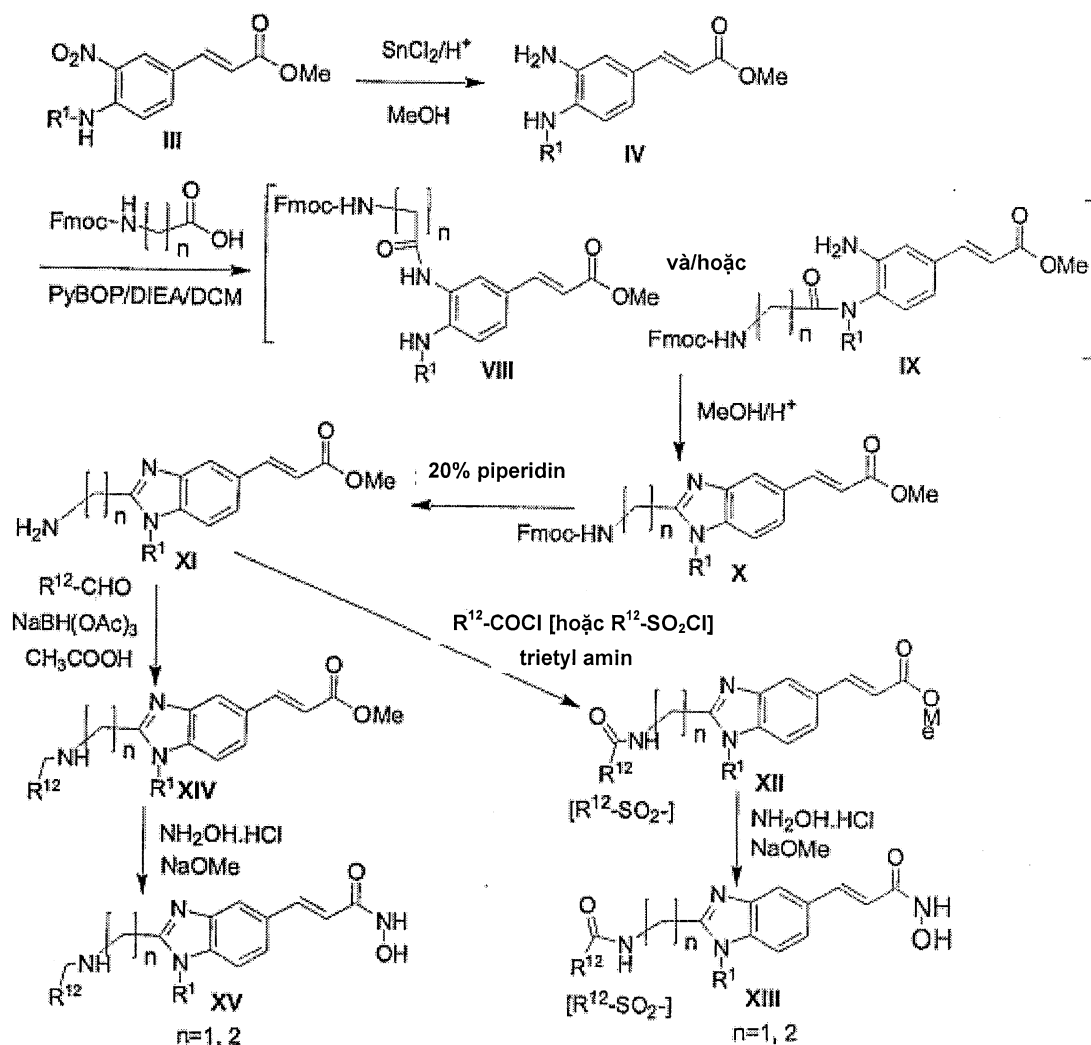
Bước 4: Tạo ra axit hydroxamic

Cho dung dịch NaOMe (20 đương lượng) vào dung dịch đã khuấy chứa este (VI) và NH₂OH.HCl (10 đương lượng) trong MeOH (0,5M) ở nhiệt độ -78°C. Sau

đó, hỗn hợp phản ứng này được để tăng nhiệt độ từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được theo dõi bằng phương pháp LC/MS và hoàn thành sau khoảng thời gian từ 15 đến 60 phút. Dung dịch HCl 1N được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Sản phẩm cần thiết được tách ra bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha và các phân đoạn chứa sản phẩm cần thiết được sấy khô nhiệt độ thấp. Hợp chất hydroxamat (VI) thu được dưới dạng muối TFA (hiệu suất tách thay đổi trong khoảng từ 40% đến 70%).

Sơ đồ III thể hiện một phương pháp tổng hợp khác để điều chế các hợp chất có công thức (Ib), trong đó X và Y là hydro và R² được chọn từ nhóm bao gồm R¹¹S(O)R¹³-, R¹¹S(O)₂R¹³-, R¹¹C(O)N(R¹²)R¹³-, R¹¹SO₂N(R¹²)R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)R¹³-, R¹¹N(R¹²)SO₂R¹³-, R¹¹N(R¹²)C(O)N(R¹²)R¹³- và heteroalkyl. Ví dụ, trong trường hợp Z là -CH=CH- và gắn vào vị trí C₅ trong công thức (Ib), (các) hợp chất (XIII) có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp tương tự được thể hiện trên Sơ đồ I và bắt đầu bằng hợp chất (III) thích hợp, axit amin được bảo vệ bằng nhóm Fmoc thích hợp, clorua axit hoặc aldehyt thích hợp, và hydroxylamin.

Sơ đồ III



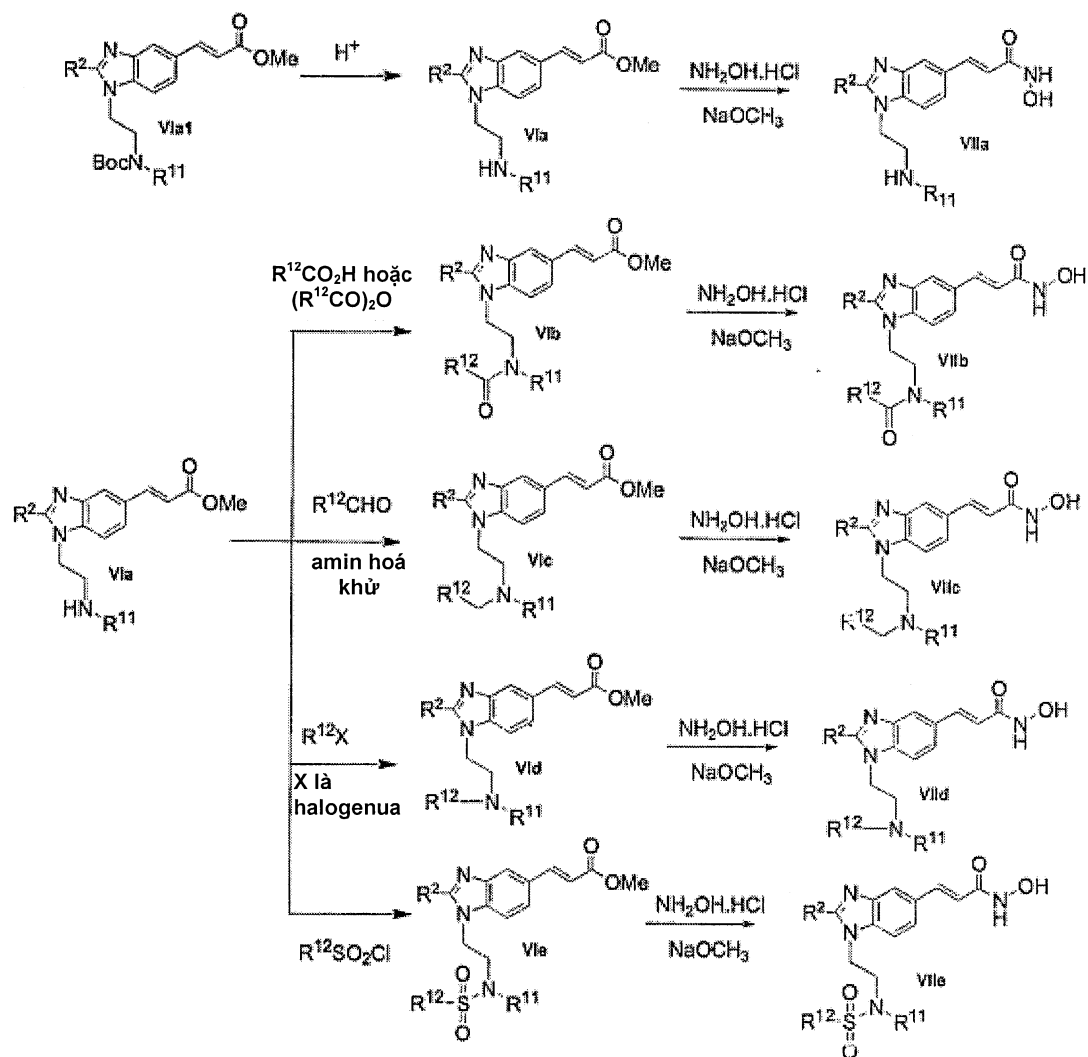
Cụ thể hơn, ví dụ, hợp chất hydroxamat có công thức (Ib), trong đó X và Y là hydro, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $\text{R}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{N}(\text{R}^{12})\text{SO}_2\text{R}^{13}-$, $\text{R}^{11}\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}-$ và heteroalkyl; và Z gắn vào vị trí C₅, có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp được thể hiện trên Sơ đồ III. Hợp chất trung gian (III) thích hợp được khử bằng thiếc clorua thành diamin tương ứng (IV). Phản ứng kết hợp với axit amin được bảo vệ bằng nhóm Fmoc thích hợp với sự có mặt của PyBOP tạo ra (các) sản phẩm kết hợp (VIII) và/hoặc (IX). Không cần tách thêm, hợp chất (VIII) và/hoặc (IX) được đóng vòng trong điều kiện axit và tạo ra benzimidazol (X). Hợp chất trung gian quan trọng (XI) có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất (X) bằng 20% piperidin. Bước xử lý hợp chất (XI) bằng clorua axit

thích hợp hoặc clorua sulfonyl thích hợp tạo ra hợp chất (XII) và hợp chất đích (XIII) thu được bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được thể hiện trên Sơ đồ I.

Khi cho hợp chất (XI) phản ứng với aldehyt thích hợp trong điều kiện khử ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), thu được hợp chất (XIV) và có thể chuyển hoá thành các dẫn xuất hydroxamat (XV) tương ứng bằng các phương pháp tổng hợp giống như đã mô tả trên đây.

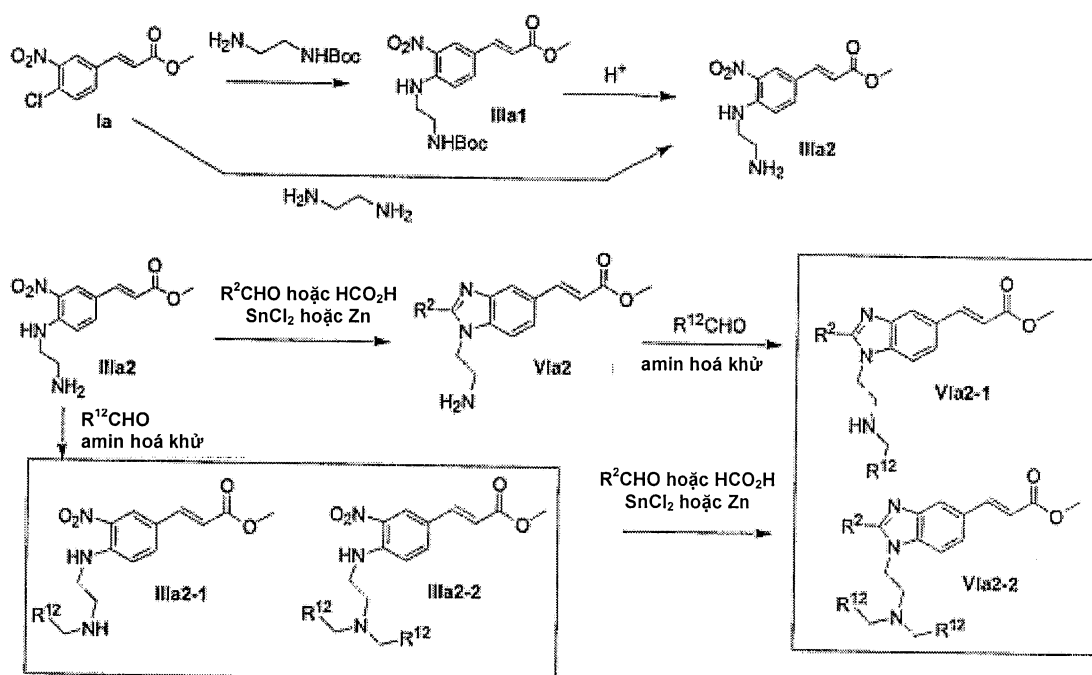
Sơ đồ IV thể hiện một số phản ứng để cải biến mạch bên R^1 . Nếu mạch bên R^1 có nhóm bảo vệ như nhóm Boc trong hợp chất (VIa1), thì nhóm này có thể được loại bỏ trước khi chuyển hoá thành axit hydroxamic cuối (VIIa). Hợp chất trung gian (VIa) có thể được cải biến bằng cách axyl hoá, alkyl hoá khử, alkyl hoá hoặc sulfonyl hoá để tạo ra các hợp chất mới tương tự (VIIb, VIIc, VIId và VIIe) thông qua các chất trung gian mới (VIb, VIc, VId và VIe). Các phương pháp nêu trên cũng được áp dụng cho trường hợp R^1 là dị vòng, ví dụ, R^1 là N-Boc-piperidin-3-yl, N-Boc-piperidin-4-yl và N-Boc-pyrrolidin-3-yl.

Sơ đồ IV



Sơ đồ V thể hiện một phương pháp khác để tổng hợp hợp chất (VIa) và (VIc). Amin bậc nhất (IVa2) được điều chế từ hợp chất (Ia) hoặc thông qua hợp chất (IIIa1). Việc tạo dẫn xuất của nhóm amino (ví dụ, amin hoá khử) có thể được thực hiện từ hợp chất (IIIa2) hoặc hợp chất (VIa2). Các hợp chất thu được, (IIIa2-1) và (VIa2-1), có thể được tạo dẫn xuất tiếp (ví dụ, amin hoá khử amin bậc hai).

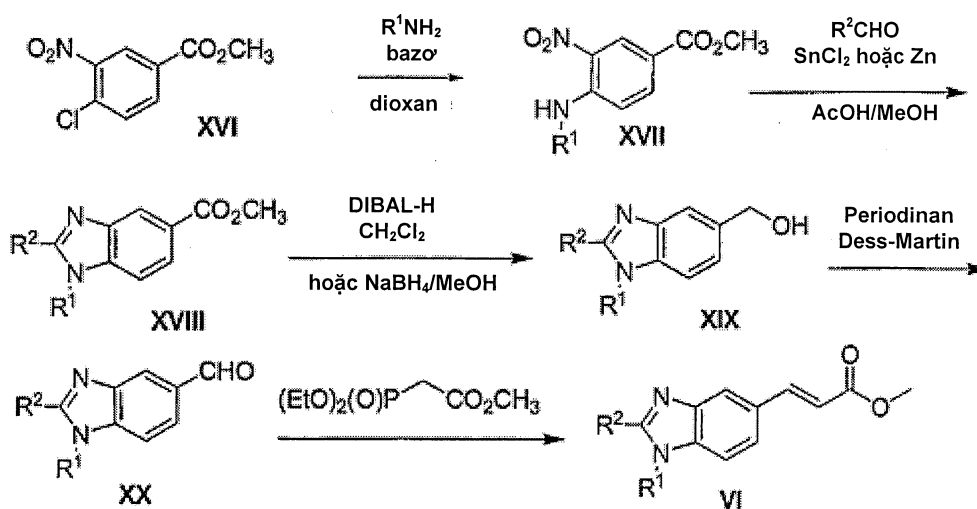
Sơ đồ V



Sơ đồ VI và Sơ đồ VII thể hiện một số phương pháp khác để tổng hợp hợp chất (VI) bằng cách tạo ra vòng benzimidazol trước và sau đó tạo ra liên kết đôi.

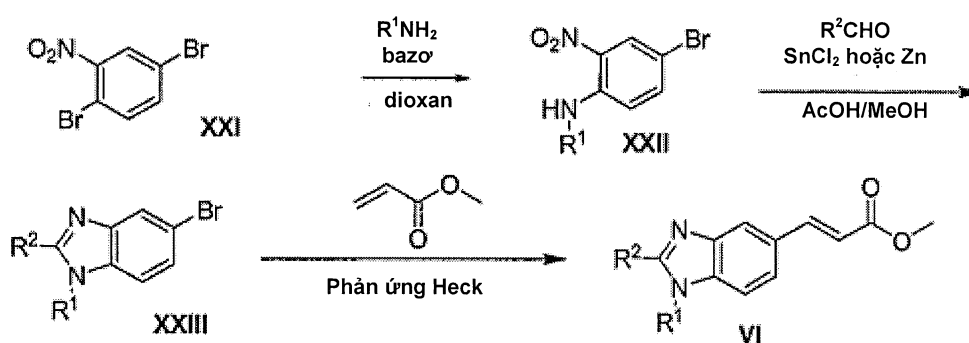
Trên Sơ đồ VI, cho hợp chất (XVI) phản ứng với amin R^1NH_2 với sự có mặt của bazơ (ví dụ, trietylamin) trong dung môi thích hợp (ví dụ, dioxan) để tạo ra hợp chất (XVII). Vòng benzimidazol (XVIII) được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XVII) phản ứng với aldehyt R^2CHO với sự có mặt của chất khử có nhóm nitro (ví dụ, thiếc (II) clorua, bột kẽm hoặc chất khử thích hợp khác) trong một bình phản ứng. Este (XVIII) được chuyển hoá thành aldehyt (XX) bằng phản ứng khử và oxy hoá. Cuối cùng, hợp chất (VI) được tạo ra bằng cách cho aldehyt (XX) phản ứng với chất phản ứng Wittig hoặc Wittig-Horner.

Sơ đồ VI



Trên Sơ đồ VII, cho hợp chất (XXI) phản ứng với amin R^1NH_2 với sự có mặt của bazơ (ví dụ, triethylamin) trong dung môi thích hợp (ví dụ, dioxan) để tạo ra hợp chất (XXII). Vòng benzimidazol (XXIII) được tạo ra bằng cách cho hợp chất (XXII) phản ứng với aldehyt R^2CHO với sự có mặt của chất khử có nhóm nitro (ví dụ, thiếc (II) clorua, bột kẽm hoặc chất khử thích hợp khác) trong một bình phản ứng. Cuối cùng, bromua (XXIII) được chuyển hoá thành hợp chất (VI) trong điều kiện phản ứng Heck.

Sơ đồ VII



Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp tổng hợp và ví dụ dưới đây được trình bày để giúp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ hơn về sáng chế và thực hiện được sáng chế. Các phương pháp và ví dụ này không bị coi là giới hạn phạm

vi của sáng chế, mà chỉ là để minh họa và thể hiện sáng chế.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian (III)

Hợp chất (III) được điều chế từ hợp chất (I) qua hợp chất (II) hoặc được điều chế từ hợp chất (I) qua hợp chất (Ia) (Sơ đồ I và Sơ đồ V). Dưới đây là các ví dụ điều chế hợp chất (III).

Hợp chất trung gian 1

Metyl este của axit 3-[4-(2-dimetylamino-etylamin)-3-nitro-phenyl]-acrylic

Hỗn hợp gồm metyl este của axit 3-(4-clo-3-nitro-phenyl)-acrylic (Ia, 0,658g, 2,72mmol), N,N-dimetyletylendiamin (0,90ml, 8,20mmol) và trietylamin (1,2ml, 8,6mmol) trong dioxan (20ml) được đun nóng ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Dung dịch này được làm bay hơi và phần cặn được bổ sung thêm DCM và dung dịch Na₂CO₃ trong nước. Dịch chiết DCM (3 lần) được cô đặc và phần cặn được bổ sung thêm EtOAc-hexan. Chất rắn màu đỏ thu được được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,672g, 84,2%). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,2%, t_R = 1,59 phút. LC/MS (ESI) m/z: 294 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ 8,21 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,56 (1H, dd, J = 9,0; 2,1Hz), 7,48 (1H, d, J = 16,0Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,0Hz), 6,20 (1H, d, J = 15,9Hz), 3,70 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 6,5Hz), 2,56 (2H, t, J = 6,4Hz), 2,23 (6H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ 167,3; 145,4; 142,6; 134,0; 131,1; 127,1; 121,3; 114,8; 114,0; 56,7; 51,1; 44,6; 40,1.

Hợp chất trung gian 2

Metyl este của axit 3-[4-(2-dietylamin-etylamin)-3-nitro-phenyl]-acrylic

Chất rắn màu vàng. LC/MS (ESI) m/z: 322 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,73 (1H, giống t, J = 4,3Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,62 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 7,58 (1H, d, J = 15,9Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0Hz), 6,29 (1H, d, J = 15,9Hz), 3,80 (3H, s), 3,35 (2H, td, J = 5,4; 6,0Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,2Hz), 2,59 (4H, q, J = 7,1Hz), 1,07 (6H, t, J = 7,1Hz).

Hợp chất trung gian 3

Metyl este của axit 3-[4-(2-etylamino-etylamino)-3-nitro-phenyl]-acrylic

Chất rắn màu đỏ. LC/MS (ESI) m/z: 294 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8,49 (1H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 8,35 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,96 (1H, dd, $J = 9,1; 1,9\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 16,0\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 6,52 (1H, d, $J = 16,0\text{Hz}$), 3,75 (2H, td, $J = 6,5; 6,2\text{Hz}$), 3,70 (3H, s), 3,08 (2H, t, $J = 6,5\text{Hz}$), 2,93 (4H, q, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,17 (6H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

Hợp chất trung gian 4

Metyl este của axit 3-[4-(2-isopropylamino-etylamino)-3-nitro-phenyl]-acrylic

Chất rắn màu đỏ. LC/MS (ESI) m/z: 308 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8,58 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 8,33 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,94 (1H, dd, $J = 9,1; 1,9\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J = 16,0\text{Hz}$), 7,14 (1H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 6,49 (1H, d, $J = 16,0\text{Hz}$), 3,70 (3H, s), 3,56 (2H, bị che khuất bởi đỉnh tương ứng với nước, xác định được bằng COSY), 3,10 (1H, đỉnh bẫy, $J = 6,4\text{Hz}$), 2,94 (2H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 1,10 (6H, d, $J = 6,4\text{Hz}$).

Hợp chất trung gian 5

Metyl este của axit 3-[4-(3-dimetylamino-2,2-dimetyl-propylamino)-3-nitro-phenyl]-acrylic

Chất rắn màu đỏ. LC/MS (ESI) m/z: 336 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 9,73 (1H, br s hoặc t), 8,33 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,60 (1H, dd, $J = 8,9; 2,0\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J = 16,1\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J = 9,1\text{Hz}$), 6,28 (1H, d, $J = 15,9\text{Hz}$), 3,80 (3H, s), 3,21 (2H, d, $J = 4,6\text{Hz}$), 2,36 (2H, s), 2,34 (6H, s), 1,04 (6H, s).

Hợp chất trung gian 6

Metyl este của axit 3-[4-(2-diisopropylamino-etylamino)-3-nitro-phenyl]-acrylic

Chất rắn màu vàng. LC/MS (ESI) m/z: 350 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8,76 (1H, giống t, $J = 4,3\text{Hz}$), 8,32 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J = 8,3; 2,7\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,85 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 6,29 (1H, d, $J = 15,9\text{Hz}$), 3,79 (3H, s), 3,31 (2H, td, $J = 5,3; 6,1\text{Hz}$), 3,08 (2H, đỉnh bẫy, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,84 (2H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 1,07 (12H, d, $J = 6,6\text{Hz}$).

Hợp chất trung gian 7

Metyl este của axit 3-[4-(2-metylamino-etylamin)-3-nitro-phenyl]-acrylic

Chất rắn màu đỏ. LC/MS (ESI) m/z: 280 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8,54 (1H, giống t, $J = 4,2Hz$), 8,33 (1H, d, $J = 2,1Hz$), 7,63 (1H, dd, $J = 9,0; 2,2Hz$), 7,59 (1H, d, $J = 16,0Hz$), 6,90 (1H, d, $J = 9,0Hz$), 6,31 (1H, d, $J = 15,9Hz$), 3,80 (3H, s), 3,45 (2H, td, $J = 5,8; 5,6Hz$), 2,96 (2H, t, $J = 6,2Hz$), 2,50 (3H, s).

Hợp chất trung gian 8

Metyl este của axit 3-[4-(2-tert-butoxycarbonylamino-etylamin)-3-nitro-phenyl]-acrylic (IIIa1)

Bước 1:

Huyền phù chứa axit trans-4-clo-3-nitroxinamic (I, 5,057g, 22,22mmol) trong MeOH (40ml) và DCM (20ml) được khuấy và làm lạnh trong bể băng khô/axeton. $SOCl_2$ (1,0ml, 13,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Bể băng khô được bỏ đi, hỗn hợp này được làm tăng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở $40^\circ C$ cho tới khi phản ứng hoàn thành. Dung dịch được làm bay hơi đến khô để thu được chất rắn màu vàng nhạt (5,364g, 99,9%). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,5%; $t_R = 2,96$ phút. LC/MS (ESI) m/z: 210 và 212 (tín hiệu rất yếu, $[M+H-MeOH]^+$).

Bước 2:

Hỗn hợp gồm metyl este của axit 3-(4-clo-3-nitro-phenyl)-acrylic (Ia, 0,243g, 1,00mmol), N-Boc-etylendiamin (0,316ml, 2,0mmol) và trietylamin (0,50ml, 3,59mmol) trong dioxan (7ml) được đun nóng ở nhiệt độ $80^\circ C$ trong khoảng thời gian 80 giờ. Dung dịch này được làm bay hơi và phần cặn được bổ sung thêm MeOH. Chất rắn thu được được lọc và rửa bằng MeOH. Metyl este của axit 3-[4-(2-tert-butoxy-carbonylamino-etylamin)-3-nitro-phenyl]-acrylic (IIIa1) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,193g, 52,6%). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 96,0% - 98,1%; $t_R = 3,27$ phút. LC/MS (ESI) m/z: 366 ($[M+H]^+$), 310 ($M+H-56$), 266 ($M+H-Boc$). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8,41 (1H, giống br t, NHAr), 8,31 (1H, d, $J = 1,8Hz$), 7,63 (1H, dd, $J = 9,0; 1,7Hz$), 7,57 (1H, d, $J = 16,0Hz$), 6,98 (1H, d, $J = 8,9Hz$), 6,30 (1H, d,

$J = 15,9\text{Hz}$), 3,80 (3H, s), 3,52 (2H, m), 3,45 (2H, m), 1,45 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 166,9; 155,7; 145,8; 142,3; 134,1; 131,5; 127,1; 121,8; 115,4; 113,9; 79,5; 51,2; 42,7; 39,1; 27,9.

Hợp chất trung gian 9

Metyl este của axit 3-[4-(2-amino-etylamin)-3-nitro-phenyl]-acrylic (IIIa2)

Phương pháp tổng hợp 1

Loại nhóm bảo vệ Boc ra khỏi hợp chất (IIIa1) trong điều kiện axit: 1) HCl/MeOH ; 2) TFA/DCM .

Phương pháp tổng hợp 2

Cho etylendiamin (Merck. mã sản phẩm 8.00947, 2,04ml, 30,6mmol), sau đó cho trietylamin (2,8ml, 20,47mmol) vào este (Ia, 2,47g, 10,2mmol) trong dioxan (102ml, 0,1M). Hỗn hợp này được đun nóng tới nhiệt độ 90°C và khuấy trong 20 giờ. Sự hoàn thành phản ứng được xác định bằng phương pháp HPLC (trong đó hợp chất (IIIa2) có $t_R = 1,6$ phút, hợp chất ban đầu (Ia) có $t_R = 3,1$ phút). Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại ra và phần cặn thô được hoà tan trong DCM. Dung dịch này được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và lọc. Dịch lọc được loại dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này IIIa2. Hiệu suất = 98%, LC/MS m/z : 266 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 1

Điều chế 3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (1)

Hợp chất (1) nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ I và Sơ đồ II, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp.

Bước 1

Cho trietylamin (20ml, 126mmol), sau đó cho 3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propylamin (20ml, 143mmol) vào dung dịch đã được khuấy trước chứa axit trans-4-clo-3-nitroxinamic (I, 11g, 48mmol) trong dioxan (200ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1-2 ngày cho tới khi tất cả các hợp chất

ban đầu đã chuyển hoá hoàn toàn. Sau đó, dung môi được loại ra trong chân không, rồi thêm H_2O (250ml) để hoà tan phần cặn. Thêm HCl đậm đặc vào cho đến khi đạt tới độ $\text{pH} = 1$ thấy có chất kết tủa màu da cam. Huyền phù thu được được lọc và phần cặn được rửa vài lần bằng H_2O để thu được hợp chất (II) dưới dạng chất rắn màu da cam (13g, 84%). LC/MS (ESI) m/z : 322 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 2

Hoà tan hợp chất (II, 13g, 40,5mmol) trong MeOH (250ml), sau đó thêm H_2SO_4 đậm đặc (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Dung môi được loại ra trong chân không và thêm H_2O (250ml) để hoà tan phần cặn. Na_2CO_3 được thêm vào cho đến khi đạt tới độ $\text{pH} = 8-9$, sau đó thêm MeOH và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Sau đó, huyền phù thu được được lọc trong chân không và phần cặn được rửa vài lần bằng H_2O để thu được este (III) dưới dạng chất rắn màu da cam (10g, 74%). LC/MS (ESI) m/z : 336 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 3

Cho 3,3-dimetyl butyraldehyt (1,5 đương lượng) vào dung dịch đã khuấy chứa este (III, 1 đương lượng) và $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 đương lượng) trong AcOH và MeOH (0,2M, hỗn hợp này có tỷ lệ 1:9). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng tới nhiệt độ 45°C kết hợp với khuấy. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng phương pháp LC/MS. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 35°C . Thêm 20ml nước và 20ml etyl axetat vào phần cặn thu được ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ $\text{pH} = 9-10$ bằng cách thêm $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ đậm đặc. Khuấy hỗn hợp này trong nửa giờ, sau đó ly tâm, nếu cần, để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được thu gom. Pha nước và phần cặn (chất kết tủa rắn dạng dầu) được chiết thêm 3 lần nữa bằng etyl axetat như đã mô tả trên đây. Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn dạng dầu thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (hiệu suất tách hợp chất đã tạo vòng (VI) nằm trong khoảng từ 50% đến 90%). LC/MS (ESI) m/z : 386 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 4

Cho NaOMe (20 đương lượng) vào dung dịch đã khuấy chứa este (VI) và $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (10 đương lượng) trong MeOH (0,5M) ở nhiệt độ -78°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để tăng nhiệt độ từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được theo dõi bằng phương pháp LC/MS và hoàn thành sau khoảng thời gian 15 phút. Dung dịch HCl 1N được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C . Sản phẩm cần thiết được tách ra bằng phương pháp HPLC điều chế và các phân đoạn chứa sản phẩm cần thiết được sấy khô nhiệt độ thấp. Hợp chất (VII) thu được dưới dạng muối TFA (hiệu suất tách nằm trong khoảng từ 40% đến 70%). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 100%, $t_R = 0,78$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,05 (15H, s), 2,91 (6H, s), 2,92 (2H, s), 3,32 (2H, br s), 4,35 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,56 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J = 15,76\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,85 (1H, s), 9,22 (1H, br s), 10,72 (1H, br s); ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 162,6; 154,2; 138,0; 135,3 (br); 134,7; 131,5; 122,8; 119,2; 115,2; 114,0; 66,5; 51,1; 46,7; 38,4; 38,3; 33,6; 29,1; 22,8.

Ví dụ 2

Điều chế 3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-isopropyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (2)

Hợp chất (2) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 100%, $t_R = 0,54$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 359 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,05 (6H, s), 1,40 (6H, d, $J = 6,36\text{Hz}$), 2,92 (6H, s), 3,36 (2H, s), 3,58 (1H, m, $J = 6,4\text{Hz}$), 4,44 (2H, s), 6,55 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,95 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,90 (1H, s), 9,71 (1H, br s), 10,80 (1H, br s).

Ví dụ 3

Điều chế 3-[2-butyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (3)

Hợp chất (3) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô

tả trong ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Thu được 74mg sản phẩm dưới dạng muối TFA. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,0%, t_R = 0,89 phút. LC/MS (ESI) m/z : 373 ($[M+H]^+$), 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,99 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,84 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,55 (1H, d, J = 15,8Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,7Hz), 4,55 (2H, s), 3,43 (2H, s), 3,24 (2H, trùng với CD_2HOD), 3,00 (6H, s), 1,90 (2H, đỉnh năm, J = 7,2Hz), 1,49 (2H, m), 1,21 (6H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,3Hz); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,5 (br); 158,2; 139,8; 135,3; 135,1; 132,4; 126,4; 120,6 (br); 115,6; 114,3; 68,7; 53,5; 47,8 (Mex2); 39,5; 29,9; 27,2; 23,6 (Mex2); 23,3; 13,9.

Ví dụ 4

Điều chế 3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (4)

Hợp chất (4) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Thu được 17mg sản phẩm dưới dạng muối TFA. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 96,2%, t_R = 0,75 phút. LC/MS (ESI) m/z : 391 ($[M+H]^+$), 1H -NMR (CD_3OD) δ 8,02 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,92 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,69 (1H, d, J = 15,8Hz), 6,60 (1H, d, J = 15,8Hz), 4,49 (2H, s), 3,50 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,37 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,95 (6H, s), 2,18 (3H, s), 1,25 (6H, s); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 163,7; 154,6; 138,2; 133,9; 132,8; 132,5; 124,1; 118,2; 113,3; 113,2; 66,7; 51,5; 45,9 (Mex2); 37,6; 29,9; 26,2; 21,7 (Mex2); 13,7.

Ví dụ 5

Điều chế 3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (6)

Hợp chất (6) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 96,2%, t_R = 0,82 phút. LC/MS (ESI) m/z : 373 ($[M+H]^+$), 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,80 (1H, s), 9,47 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 6,6Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,4Hz), 7,62 (1H, 6, J = 15,5Hz),

6,54 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 4,39 (2H, s), 3,33 (2H, s), 2,97 (2H, d, $J = 7,26\text{Hz}$), 2,92 (6H, s), 2,35 (1H, qn), 1,09 (6H, s), 0,97 (6H, d, $J = 6,6\text{Hz}$).

Ví dụ 6

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-etyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (7)

Hợp chất (7) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,0%, $t_R = 0,56$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10,81 (1H, s), 10,13 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,81 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,53 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 4,72 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,30 (2H, d), 2,93 (2H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,27 (1H, m), 1,24 (6H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 0,97 (6H, d, $J = 6,6\text{Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162,7; 158,5; 158,2; 155,2; 138,4; 133,9; 131,0; 123,0; 118,6; 116,0; 111,6; 48,8; 46,8; 34,1; 27,1; 22,2; 8,5.

Ví dụ 7

Điều chế 3-[2-butyl-1-(2-diethylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (8)

Hợp chất (8) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Thu được 61mg sản phẩm (20% qua hai bước) dưới dạng muối TFA. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98,1%, $t_R = 0,59$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,94 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,85 (1H, s), 7,76 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J = 15,7\text{Hz}$), 6,49 (1H, d, $J = 15,7\text{Hz}$), 4,96 (2H, trùng với DHO, xác định được bằng COSY), 3,69 (2H, giống t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,44 (4H, q, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,26 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 1,94 (2H, đỉnh năm, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,57 (2H, m), 1,40 (6H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,05 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ 165,5; 157,7; 140,0; 134,8; 134,0; 133,8; 126,5; 119,9; 115,1; 113,6; 50,2; 48,7 (2C); 40,5; 29,4; 26,6; 23,3; 13,9; 8,9 (2C); (vạch TFA 163,4; 163,0; 162,7; 162,3; 122,3; 119,5; 116,6).

Muối dihydroclorua (8) được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 50, bước 4 và bước 5, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11,79 (br s, 1H), 10,92 (s rất rộng, 1H), 8,18 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,97 (1H, s), 7,79 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,65 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 5,01 (2H, giống t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,48 (2H, m), 3,30-3,19 (6H, m), 1,87 (2H, đỉnh năm, $J = 7,8\text{Hz}$), 1,47 (2H, đỉnh sáu, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,29 (6H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 0,97 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 162,3; 156,0; 137,3 (CH); 132,8; 132,3; 132,0 (br; xác định được bằng HMBC); 124,7 (CH); 120,2 (CH); 113,1 ($2\times\text{CH}$); 48,2; 46,3; 39,0; 28,1; 25,0; 21,7; 13,6; 8,3.

Ví dụ 8

Điều chế 3-[2-but-3-ynyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (9)

Hợp chất (9) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98,3%; $t_R = 0,52$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 369 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9,49 (br s, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 2H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 15,79\text{Hz}$, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,26 (t, $J = 7,24\text{Hz}$, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,88 (t, $J = 2,54\text{Hz}$, 1H), 2,81 (dt, $J = 2,48$; $7,70\text{Hz}$, 2H), 1,09 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 162,8; 155,3; 138,4; 138,0; 135,9; 130,5; 122,3; 118,4; 117,8; 116,4; 114,9; 112,9; 111,9; 82,8; 72,3; 66,9; 50,9; 46,7; 25,8; 22,8; 16,2.

Ví dụ 9

Điều chế 3-[2-but-3-enyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (10)

Hợp chất (10) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99%; $t_R = 0,80$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 371 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,95 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,63 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 6,54 (d, $J = 15,8\text{Hz}$,

1H), 5,94 - 5,84 (m, 1H), 5,10 (dd, $J = 1,4$; 17,1Hz, 1H), 5,03 (dd, $J = 1,1$; 10,2Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,66 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,19 (s, 6H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,7; 157,6; 140,2; 136,3; 135,9; 134,7; 134,5; 125,9; 120,2; 117,9; 115,2; 103,6; 68,8; 53,4; 39,6; 32,0; 27,2; 23,7.

Ví dụ 10

Điều chế 3-[2-but-3-enyl-1-(2-diethylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (11)

Hợp chất (11) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 99,4%; $t_R = 0,52$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 357 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 15,87$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,96 - 5,86 (m, 1H), 5,13 (dd, $J = 1,4$; 17,1Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 1,1$; 10,2Hz, 1H), 4,93 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 6H), 2,65 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,35 - 1,32 (m, 6H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,8; 157,0; 140,5; 136,6; 135,9; 134,6; 134,2; 126,1; 119,5; 117,7; 116,0; 113,3; 50,4; 40,4; 31,7; 26,7; 9,1.

Ví dụ 11

Điều chế 3-[2-but-3-ynyl-1-(2-diethylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (12)

Hợp chất (12) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. HPLC: 99,6%; $t_R = 0,37$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 355 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,87 - 4,79 (đỉnh bị che khuất), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,24 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,73 (dt, $J = 2,4$; 6,9Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,9; 156,1; 140,9; 138,1; 135,2; 133,4; 125,6; 118,8; 117,0; 112,8; 82,4; 72,1; 50,6; 40,2; 26,7; 26,4; 17,3; 9,1.

Ví dụ 12

Điều chế 3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (13)

Hợp chất (13) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 96,5%; $t_R = 0,80$ phút; LC/MS (ESI) m/z: 413 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 13

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-etyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (14)

Hợp chất (14) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 96,4%; $t_R = 1,37$ phút; LC/MS (ESI) m/z: 399 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1,25 (6H, t), 2,96 (2H, m), 3,31 (6H, m), 3,44 (2H, m), 4,72 (2H, m), 6,51 (1H, m), 7,51 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,83 (1H, m), 10,45 (1H, br s).

Ví dụ 14

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-etyl)-2-etoxy-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (15)

Hợp chất (15) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 98,1%; $t_R = 0,48$ phút; LC/MS (ESI) m/z: 361($[M+H]^+$).

Ví dụ 15

Điều chế 3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (16)

Hợp chất (16) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết

xác định bằng phương pháp HPLC: 99,5%; $t_R = 0,30$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 331 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1,13 (6H, s), 2,78 (2H, m), 2,89 (6H, s), 3,33 (2H, m), 4,42 (3H, s), 6,57 (1H, m), 7,57 - 7,69 (2H, m), 7,95 (2H, m), 9,68 (1H, br s), 10,81 (1H, br s).

Ví dụ 16

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-etyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (17)

Hợp chất (17) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%, $t_R = 0,95$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 373 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,85 (2H, t, $J = 8,3Hz$), 7,75 (1H, d, $J = 8,8Hz$), 7,61 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 6,51 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 4,93 (2H, t, $J = 6,1Hz$), 3,54 (2H, t, $J = 8,1Hz$), 3,31 (4H, qt, $J = 7,3Hz$), 3,10 (2H, s), 1,27 (6H, t, $J = 7,3Hz$), 1,06 (9H, s); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 163,7; 153,3; 138,3; 133,1; 131,9; 124,5; 118,3; 117,1; 113,5; 111,8; 48,1; 39,1; 37,5; 32,9; 27,8; 7,1.

Ví dụ 17

Điều chế N-hydroxy-3-[1-(3-isopropylamino-propyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit (18)

Hợp chất (18) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 96,8%; $t_R = 0,72$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 399 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1,18 (6H, d), 2,07 (2H, m), 2,95 (4H, m), 3,27 (3H, m), 4,43 (2H, m), 6,52 (1H, m), 7,55 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,84 (1H, m), 8,65 (2H, br s).

Ví dụ 18

Điều chế 3-[2-(2,2-dimetyl-propyl)-1-(2-isopropylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (19)

Hợp chất (19) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã

mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98,1%, t_R = 0,86 phút. LC/MS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,86 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,78 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,44 (1H, d, J = 15,8Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,4Hz), 4,83 (2H, t, J = 6,42Hz), 3,52 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,36 (1H, qt, J = 6,5Hz), 3,13 (2H, s), 1,26 (6H, d, J = 6,2Hz), 1,04 (9H, s); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 161,2; 153,4; 138,3; 133,0; 124,4; 113,6; 112,0; 51,1; 41,8; 41,1; 37,3; 33,1; 27,8; 17,2.

Ví dụ 19

Điều chế 3-[1-(2-diisopropylamino-etyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (20)

Hợp chất (20) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 96,8%, t_R = 0,94 phút. LC/MS (ESI) m/z : 400 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,86 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,62 (1H, d, J = 15,8Hz), 6,52 (1H, d, J = 16,0Hz), 4,96 (2H, t, J = 5,2Hz), 3,84 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 8,3Hz), 3,06 (2H, s), 1,38 (12H, d, J = 6,5Hz), 1,05 (9H, s); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 160,2; 153,1; 138,2; 133,2; 131,9; 124,6; 113,5; 111,8; 54,9; 423,0; 40,5; 37,7; 33,0; 27,8; 16,3.

Ví dụ 20

Điều chế 3-[1-(2-diisopropylamino-etyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (21)

Hợp chất (21) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 95,3%, t_R = 0,76 phút. LC/MS (ESI) m/z : 387 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,85 (1H, s), 7,71 (2H, s), 7,66 (1H, d, J = 15,8Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,8Hz), 4,75 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,86 (2H, t, J = 6,5Hz), 3,50 (2H, t, J = 8,6Hz), 2,98 (2H, d, J = 7,4Hz), 2,26 (1H, m), 1,41 (12H, d, J = 6,3Hz), 1,06 (6H, d, J = 6,6Hz).

Ví dụ 21

Điều chế 3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-hex-3-enyl]-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (22)

Hợp chất (22) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%; t_R = 1,24 phút; LC/MS (ESI) m/z: 399 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 8,22 (d, J = 8,7Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,81 (d, J = 15,8Hz, 1H), 6,68 (d, J = 15,8Hz, 1H), 5,69 - 5,59 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,55 (t, J = 7,3Hz, 2H), 3,24 (s, 6H), 2,91 (q, J = 6,8Hz, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,02 (t, J = 7,5Hz, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,7; 157,9; 140,2; 135,8; 134,6; 134,5; 126,1; 125,9; 120,1; 115,2; 114,6; 68,7; 53,3; 47,9; 39,6; 27,6; 25,9; 23,7; 21,4; 14,4.

Ví dụ 22

Điều chế 3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (23)

Hợp chất (23) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98,6%; t_R = 1,61 phút; LC/MS (ESI) m/z: 429 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 8,19 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,76 (d, J = 15,7Hz, 1H), 6,75 (d, J = 15,8Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 3,23 (s, 6H), 2,52 (br s, 2H), 1,50 - 1,45 (m, 2H), 1,36 (d, J = 3,8Hz, 6H), 1,12 (d, J = 5,5Hz, 3H), 1,02 (s, 6H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,6; 157,4; 139,9; 135,2; 135,1; 132,9; 126,4; 120,6; 115,7; 114,6; 68,6; 53,3; 51,4; 47,9; 39,7; 36,3; 31,9; 31,3; 30,2; 23,8; 22,3.

Ví dụ 23

Điều chế 3-[2-xyclohexyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (24)

Hợp chất (24) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã

mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%; t_R = 0,96 phút; LC/MS (ESI) m/z : 399([M+H]⁺). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,21 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,83 (d, J = 15,8Hz, 1H), 6,76 (d, J = 15,8Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,22 (s, 6H), 3,29 - 3,26 (m, 2H), 2,12 - 2,09 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 3H), 1,78 - 1,59 (m, 3H), 1,41 (s, 6H); ¹³C-NMR (CD₃OD) δ 165,7; 161,3; 140,1; 135,4; 134,8; 134,0; 126,1; 120,3; 119,6; 116,7; 115,5; 114,9; 68,7; 53,1; 47,9; 39,2; 37,0; 32,4; 26,5; 26,3; 23,6.

Ví dụ 24

Điều chế 3-[2-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-1-(3--dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (25)

Hợp chất (25) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%; t_R = 0,91 phút; LC/MS (ESI) m/z : 409 ([M+H]⁺).

Ví dụ 25

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-etyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (26)

Hợp chất (26) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. HPLC: 99,9%; t_R = 1,14 phút; LC/MS (ESI) m/z : 385 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,95 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,52 (d, J = 15,8Hz, 1H), 6,50 (d, J = 15,8Hz, 1H), 5,57 - 5,44 (m, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 2H), 3,44 (q, J = 7,2Hz, 4H), 3,35 - 3,30 (các đỉnh bị che khuất), 2,73 (q, J = 7,1Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,2Hz, 6H), 0,88 (t, J = 7,5Hz, 3H); ¹³C-NMR (CD₃OD) δ 165,6; 157,2; 140,2; 135,9; 134,8; 134,6; 134,2; 126,4; 126,1; 119,8; 115,6; 113,5; 50,4; 40,5; 26,9; 25,4; 21,4; 14,4; 8,9.

Ví dụ 26

Điều chế 3-[1-(2-diisopropylamino-etyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-

hydroxy-acrylamit (27)

Hợp chất (27) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. HPLC: 99,9%; $t_R = 1,22$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 413 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 8,7Hz$, 1H), 7,53 (d, $J = 15,8Hz$, 1H), 6,50 (d, $J = 15,8Hz$, 1H), 5,63 - 5,44 (m, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 2H), 3,36 - 3,26 (các đỉnh bị che khuất), 2,72 (q, $J = 7,2Hz$, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,50 (d, $J = 6,5Hz$, 12H), 0,89 (t, $J = 7,5Hz$, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,6; 157,0; 140,2; 135,9; 135,4; 134,5; 134,3; 126,6; 126,3; 126,2; 119,8; 115,8; 113,3; 56,9; 45,3; 41,9; 27,2; 25,5; 21,4; 18,2; 14,4.

Ví dụ 27

Điều chế 3-[2-hex-3-enyl-1-(2-isopropylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (28)

Hợp chất (28) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%; $t_R = 1,12$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 371 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 8,00 (d, $J = 9,1Hz$, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 15,7Hz$, 1H), 6,34 (d, $J = 15,7Hz$, 1H), 5,57 - 5,42 (m, 2H), 4,92 (t, $J = 5,9Hz$, 2H), 3,72 (t, $J = 5,7Hz$, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (t, $J = 7,5Hz$, 2H), 2,72 (q, $J = 7,3Hz$, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,5Hz$, 6H), 0,87 (t, $J = 7,5Hz$, 3H).

Ví dụ 28

Điều chế 3-[1-(2-etylamin-etyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (29)

Hợp chất (29) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%; $t_R = 1,23$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 385 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 8,6Hz$, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4Hz$, 1H), 7,56 (d, $J = 15,8Hz$, 1H), 6,55 (d, $J = 15,7Hz$,

1H), 5,57 - 5,42 (m, 2H), 4,62 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,32 - 3,30 (các đỉnh bị che khuất), 3,28 - 3,24 (m, 2H), 2,71 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 2,33 (br s, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 6H), 0,84 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,6; 156,3; 139,9; 136,8; 136,2; 135,2; 133,8; 132,8; 126,7; 125,8; 120,4; 114,6; 114,1; 52,2; 43,5; 42,9; 27,2; 26,5; 25,5; 21,4; 19,2; 14,4.

Ví dụ 29

Điều chế 3-[2-hex-3-enyl-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (30)

Hợp chất (30) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%; $t_R = 1,04$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 357($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -NMR (CD_3OD) δ 7,93 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1H), 6,34 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1H), 5,57 - 5,42 (m, 2H), 4,87 (các đỉnh bị che khuất), 3,68 (br s, 2H), 3,35 - 3,30 (các đỉnh bị che khuất), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,72 (q, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 1,35 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 0,88 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,6; 157,3; 140,5; 135,8; 134,9; 134,6; 134,2; 126,2; 126,1; 118,7; 115,9; 113,7; 113,6; 46,5; 45,0; 42,7; 26,4; 25,4; 21,4; 14,4; 11,4.

Ví dụ 30

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-etyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (31)

Hợp chất (31) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 100%, $t_R = 1,31$ phút. LC/MS m/z : 387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,88 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 1,26 (6H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,34 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,85 (2H, m), 3,12 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,31 (4H, m), 3,52 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 4,81 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 6,59 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,93 (1H, d,

$J = 8,8\text{Hz}$), 7,94 (1H, s).

Ví dụ 31

Điều chế 3-[1-(3-isopropylamino-propyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (32)

Hợp chất (32) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: HPLC: 97,5%, $t_R = 1,68$ phút. LC/MS m/z : 415 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,89 (9H, s), 0,98 (3H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,23 (6H, d, $J = 6,5\text{Hz}$), 2,08 - 2,29 (4H, m), 2,27 (1H, m), 2,98 - 3,12 (4H, m), 3,29 (1H, m), 4,53 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 7,96 (1H, d, $J = 9,6\text{Hz}$), 7,98 (1H, s), 8,75 (2H, br s).

Ví dụ 32

Điều chế 3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (33)

Hợp chất (33) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99%, $t_R = 1,01$ phút. LC/MS m/z : 375 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,98 (9H, s), 1,24 (6H, br s), 2,17 (2H, br s), 3,14 (4H, m), 3,28 (1H, br s), 4,53 (2H, br s), 6,65 (1H, d, $J = 15,5\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J = 15,5\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 8,02 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J = 7,4\text{Hz}$), 8,85 (2H, br s).

Ví dụ 33

Điều chế 3-[1-(2-diisopropylamino-etyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (34)

Hợp chất (34) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. HPLC: 97,5%; $t_R = 0,93$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 427 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,35

(12H, m), 2,94 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,45 (2H, t), 3,80 (2H, m), 4,68 (2H, t), 6,48 (1H, m), 7,55 (3H, m), 7,85 (1H, m), 9,48 (1H, br s).

Ví dụ 34

Điều chế N-hydroxy-3-[2-isobutyl-1-(2-isopropylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit (35)

Hợp chất (35) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98,3%, $t_R = 0,51$ phút. LC/MS (ESI) m/z: 345 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,78 (1H, d, $J = 8,7Hz$), 7,76 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 8,6Hz$), 7,46 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 6,42 (1H, d, $J = 15,9Hz$), 4,70 (2H, t, $J = 7,4Hz$), 3,48 (2H, t, $J = 6,9Hz$), 3,37 (1H, m), 3,01 (2H, d, $J = 7,4Hz$), 2,21 (1H, m), 1,27 (6H, d, $J = 6,5Hz$), 1,00 (6H, d, $J = 6,6Hz$); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 160,3; 155,3; 138,5; 134,1; 131,5; 124,2; 113,9; 111,4; 51,1; 42,0; 40,3; 33,4; 27,3; 20,6; 17,2.

Ví dụ 35

Điều chế 3-[2-(2,2-dimetyl-propyl)-1-(2-etyl-amino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (36)

Hợp chất (36) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Hiệu suất: 74%. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%, $t_R = 0,71$ phút. LC/MS (ESI) m/z: 345 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,81 (1H, d, $J = 8,6Hz$), 7,75 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 8,5Hz$), 7,36 (1H, d, $J = 15,7Hz$), 6,40 (1H, d, $J = 15,3Hz$), 4,81 (2H, t, $J = 6,4Hz$), 3,51 (2H, t, $J = 6,3Hz$), 3,10 (2H, s), 3,06 (2H, qt, $J = 7,3Hz$), 1,23 (3H, t, $J = 7,2Hz$), 1,04 (9H, s); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 161,0; 153,3; 138,5; 132,7; 132,2; 124,2; 117,5; 113,9; 111,9; 44,2; 43,0; 41,0; 37,4; 33,0; 27,9; 9,5.

Ví dụ 36

Điều chế 3-[1-(2-etyl-amino-etyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (37)

Hợp chất (37) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%, t_R = 0,40 phút. LC/MS (ESI) m/z : 331 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,81 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,73 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,34 (1H, d, J = 15,7Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,7Hz), 4,74 (2H, t, J = 6,7Hz), 3,54 (2H, t, J = 6,5Hz), 3,10 (2H, d, J = 7,4Hz), 3,06 (2H, d, J = 9,5Hz), 2,21 (1H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,04 (6H, d, J = 6,6Hz); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 163,7; 161,1; 154,8; 138,6; 133,2; 132,6; 132,4; 124,2; 117,2; 113,9; 111,6; 44,4; 43,0; 40,5; 33,4; 27,3; 20,6; 9,5.

Ví dụ 37

Điều chế 3-[1-(2-diisopropylamino-etyl)-2-(2,4,4-trimetyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (38)

Hợp chất (38) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. HPLC: 99,0%; t_R = 1,62 phút; LC/MS (ESI) m/z : 443 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,96 - 7,94 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,55 (d, J = 15,8Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,8Hz, 1H), 5,13 - 5,06 (các đỉnh bị che khuất), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (các đỉnh bị che khuất), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 2,38 - 2,36 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,51 (s, 6H), 1,41 - 1,40 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,6Hz, 3H), 0,94 (s, 9H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,5; 156,5; 140,1; 134,8; 134,7; 134,0; 126,5; 120,0; 114,6; 113,6; 56,9; 51,7; 45,2; 42,0; 35,9; 31,9; 30,6; 30,2; 22,6; 18,3.

Ví dụ 38

Điều chế N-hydroxy-3-[1-(2-isopropylamino-etyl)-2-(2,4,4-trimetyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit (39)

Hợp chất (39) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 97,9%; t_R = 1,49 phút; LC/MS (ESI) m/z : 401 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,98 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,24 (d, J = 15,7Hz, 1H), 6,39 (d, J = 15,7Hz, 1H), 4,97 - 4,89

(các đỉnh bị che khuất), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 1H), 3,34 - 3,28 (các đỉnh bị che khuất), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 2,31 - 2,29 (m, 1H), 1,39 - 1,38 (m, 9H), 1,07 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H), 0,9 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ 165,5; 156,9; 140,5; 134,7; 134,4; 126,3; 118,9; 115,9; 113,8; 53,2; 51,5; 44,2; 42,8; 35,7; 31,9; 30,9; 30,2; 29,6; 19,1; 18,8.

Ví dụ 39

Điều chế 3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (40)

Hợp chất (40) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 100,0%; $t_R = 1,57$ phút; LC/MS (ESI) m/z : 387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,96 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 - 7,75 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,23 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1H), 6,37 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1H), 4,96 - 4,89 (các đỉnh bị che khuất), 3,70 - 3,68 (m, 2H), 3,36 - 3,28 (các đỉnh bị che khuất), 3,26 - 3,14 (m, 3H), 2,31 - 2,30 (m, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 5H), 1,07 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H), 0,92 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ 165,6; 156,9; 140,6; 134,9; 134,5; 134,2; 126,2; 118,7; 116,0; 113,7; 51,6; 46,5; 45,0; 42,7; 35,8; 31,9; 30,8; 30,2; 22,6; 11,4.

Ví dụ 40

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (41)

Hợp chất (41) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 85,6%, $t_R = 1,55$ phút. LC/MS m/z : 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,91 (d, 2H, $J = 6,0\text{Hz}$), 7,80 (br, d, 1H, $J = 8,9\text{Hz}$), 7,68 (d, 2H, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,58 (d, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$), 4,96 (br, q, 2H), 3,64 (br, q, 2H), 3,43 (q, 4H, $J = 7,3\text{Hz}$), 1,40 (t, 8H), 1,09 (br, d, 4H, $J = 6,6\text{Hz}$), 0,94 (br, s, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ 156,8; 140,4; 135,8; 134,4; 134,3; 126,1; 115,8; 113,2; 119,7; 119,2; 51,6; 50,3; 40,3; 35,8; 31,9; 22,6; 9,0.

Ví dụ 41

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (42)

Hợp chất (42) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,0%, $t_R = 0,68$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 345 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 8,15 (d, 2H, $J = 8,7Hz$), 7,68 (d, 1H, $J = 15,8Hz$), 6,63 (d, 1H, $J = 15,8Hz$), 5,08 (br, t, 2H), 3,70 (br, t, 2H), 3,44 (br, m, 4H), 3,35 (t, 2H), 2,03 (br, m, 2H), 1,44 (t, 6H, $J = 7,2Hz$), 1,20 (t, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,5; 157,4; 139,8; 135,5; 133,5; 132,3; 120,7; 120,7; 114,5; 114,3; 40,8; 28,5; 21,0; 13,9; 9,1.

Ví dụ 42

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2-methylsulfonyl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (45)

Hợp chất (45) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Thu được 17mg sản phẩm (trong hai bước) dưới dạng muối TFA. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 80%, $t_R = 0,50$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 377 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,79 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,66 (1H, d, $J = 8,6Hz$), 7,54 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 6,44 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 4,83 (2H, bị che khuất do DHO, xác định được bằng COSY), 3,57 (2H, m), 3,41 (2H, t, $J = 7,1Hz$), 3,32 (4H), 3,01 (2H, t, $J = 7,1Hz$), 2,89 (3H, s), 1,30 -1,25 (9H, t trùng nhau).

Ví dụ 43

Điều chế 3-[2-butyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (46)

Hợp chất (46) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98,4%; $t_R = 1,56$ phút. LC/MS m/z : 345 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 0,95 (3H, t), 1,22 (6H, m),

1,42 (2H, m), 1,80 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,41 (3H, t), 4,69 (2H, t), 6,58 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,90 (2H, m), 9,14 (2H, br s).

Điều chế bazơ tự do của hợp chất nêu ở đề mục này

Cho $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (12 đương lượng) vào dung dịch đã được khuấy trước chứa metyl este (1 đương lượng) trong metanol khô. Khuấy hỗn hợp này trong bể nước đá-nước trong khoảng thời gian 10 phút, sau đó thêm dung dịch natri metoxit (20 đương lượng). Phương pháp HPLC cho biết phản ứng đã hoàn thành sau 20 phút, quan sát thấy lượng axit nhỏ hơn 1%.

Sản phẩm thô thu được được xử lý bằng dung dịch HCl 1M cho tới khi toàn bộ chất kết tủa đã được hoà tan hết (độ pH bằng khoảng từ 1 đến 2). Thận trọng điều chỉnh độ pH tới khoảng 7-8 bằng cách sử dụng NaOH hoặc NaHCO_3 , chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn này được rửa một lần bằng nước. Sau đó, chất rắn thu được lại được tạo huyền phù trong metanol và nước, và được xử lý bằng dung dịch HCl 6N cho tới khi hoà tan hết. Thận trọng điều chỉnh độ pH tới khoảng 7-8 bằng cách sử dụng NaOH và NaHCO_3 . Chất kết tủa tạo thành lại được thu gom bằng cách lọc; thu được hợp chất ở dạng bazơ tự do sau khi làm khô trong chân không, hiệu suất đạt khoảng 80%-85%.

Điều chế muối axit clohydric của hợp chất nêu ở đề mục này

Hợp chất ở dạng bazơ tự do nêu trên được tạo huyền phù trong metanol và nước và được xử lý bằng dung dịch HCl 6N (2,8 đương lượng). Dung dịch trở nên trong suốt. Sau khi loại metanol trên thiết bị bay hơi kiểu quay, thu được muối axit clohydric bằng cách sấy khô nhiệt độ thấp. Muối này có thể được tái kết tinh từ metanol (độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm >99%).

Ví dụ 44

Điều chế 3-[2-butyl-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (47)

Hợp chất (47) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết

xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98,2%; $t_R = 1,72$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,95 (3H, t), 1,22 (6H, m), 1,45 (2H, m), 1,82 (2H, m), 2,14 (2H, m), 3,17 (4H, m), 3,28 (1H, m), 4,52 (2H, t), 6,62 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,89 (2H, m), 8,80 (2H, br s).

Ví dụ 45

Điều chế 3-[1-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-2-butyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (48)

Hợp chất (48) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 96,7%, $t_R = 1,35$ phút. LC/MS m/z : 433 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,94 (3H, s), 1,41 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,24 (4H, m), 3,68 (2H, m), 4,38 (2H, s), 5,01 (1H, m), 6,65 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,47-7,49 (3H, m), 7,61 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,69 (3H, m), 7,97 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 10,35 (2H, s), 11,95 (1H, s).

Ví dụ 46

Điều chế 3-[2-butyl-1-(2-ethylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (44)

Hợp chất (44) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98%; LC/MS m/z : 331 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 10,88 (br s, 1H), 9,12 (br s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,71 (d, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,62 (d, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$), 6,59 (d, 1H, $J = 15,6\text{Hz}$), 4,67 (giống t, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,08 (q, 2H, $J = 7,7\text{Hz}$, Pr- CH_2), 3,05 (br s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,1\text{Hz}$), 0,95 (t, 3H, $J = 7,0\text{Hz}$); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 162,6; 156,2; 138,0; 135,0; 133,5; 131,6; 123,5; 119,2; 114,8; 112,1; 44,5; 42,4; 40,6; 28,2; 25,2; 21,7; 13,5; 10,8.

Ví dụ 47

Điều chế 3-[2-but-3-enyl-1-(2-ethylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-

hydroxy-acrylamit (49)

Hợp chất (49) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. HPLC: 99,0%; $t_R = 1,61$ phút; LC/MS m/z : 329 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,85 (d, $J = 8,5Hz$, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,5Hz$, 1H), 7,38 (d, $J = 15,7Hz$, 1H), 6,40 (d, $J = 15,5Hz$, 1H), 6,02 - 5,92 (m, 1H), 5,19 (dd, $J = 17,1$; $1,3Hz$, 1H), 5,12 (dd, $J = 10,2$; $0,9Hz$, 1H), 4,80 (t, $J = 6,4Hz$, 2H), 3,62 (t, $J = 6,2Hz$, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,71 (q, $J = 7,2Hz$, 2H), 1,35 (t, $J = 7,2Hz$, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 178,3; 157,1; 140,7; 136,5; 133,9; 125,9; 118,8; 117,6; 116,2; 113,2; 101,5; 67,6; 46,4; 44,9; 42,4; 31,6; 26,7; 20,7; 11,4.

Ví dụ 48

Điều chế 3-[2-hexyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (50)

Hợp chất (50) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 94,4%, $t_R = 1,32$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 373 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,80 (1H, d, $J = 8,5Hz$), 7,74 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J = 9,0Hz$), 7,50 (1H, d, $J = 13,6Hz$), 6,42 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 4,65 (2H, d, $J = 6,6Hz$), 3,48 (2H, d, $J = 6,6Hz$), 3,38 (1H, qt, $J = 6,5Hz$), 3,13 (2H, t, $J = 5,9Hz$), 1,82 (2H, t, $J = 6,7Hz$), 1,44 (2H, t, $J = 7,0Hz$), 1,29 (7H, m), 0,84 (6H, d, $J = 7,0Hz$).

Ví dụ 49

Điều chế 3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (51)

Hợp chất (51) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 100%, $t_R = 1,49$ phút. LC/MS m/z : 331 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 0,85 (9H, s), 1,03 (2H, d, $J = 6,4Hz$), 1,34 (2H, m), 2,27 (1H, m), 3,00 (6H, s), 3,24 - 3,27 (4H, m), 4,79

(3H, m), 6,53 (1H, d, $J = 15,72\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 15,7\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,86 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$).

Ví dụ 50

Điều chế 3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (52)

Hợp chất (52) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Các phương pháp cụ thể hoặc có thay đổi được mô tả dưới đây.

Bước 3

Cho từng phần $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (31,45g, 139,4mmol, 5 đương lượng) vào dung dịch đã khuấy chứa metyl este của axit 3-[4-(2-ethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-acrylic (8,174g, 27,87mmol) và heptaldehyt (4,85g, 42,47mmol, 1,52 đương lượng) trong AcOH và MeOH (với tỷ lệ 1:9 theo thể tích, 300ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng tới nhiệt độ 40°C kết hợp với khuấy. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng phương pháp LC/MS. Khi phản ứng hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm ở nhiệt độ thấp hơn 40°C . Phần cặn thu được được pha loãng với EtOAc (50ml), sau đó bazơ hoá ($\text{pH} > 10$) bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hoà trong nước và chiết bằng diclometan (3 lần). Có thể cần lọc hỗn hợp này để loại bỏ các chất kết tủa màu trắng hoặc huyền phù tạo ra từ thiếc để thu được các lớp tách trong suốt. Dịch chiết hữu cơ được thu gom, làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn dạng dầu thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silic oxit, $\phi 67 \times 65\text{mm}$, dung môi gradien MeOH/DCM chuyển từ 0% sang 10%). Metyl este của axit 3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylic thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (4,445g, 44,6%). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98,8%, $t_R = 1,71$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 358 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,88 (1H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 7,83 (1H, d, $J = 16,0\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 8,4$; $1,4\text{Hz}$), 7,33 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,43 (1H, d, $J = 15,9\text{Hz}$), 4,22 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 3,80 (3H, s), 3,01 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,89 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 2,65 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,91 (2H,

đỉnh năm, $J = 7,8\text{Hz}$), 1,46 (2H, m), 1,35 (4H, m), 1,07 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 0,90 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$). Chất rắn này có thể được tái kết tinh bằng hexan-ete để tạo ra chất rắn màu trắng hoặc vàng nhạt với độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 99,2%.

Một phương pháp tổng hợp khác bắt đầu bằng 2,725g metyl este của axit 3-[4-(2-ethylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-acrylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất 52,8% (1,753g).

Bước 4

Cho dung dịch chứa NaOMe trong MeOH (25%, 4,37M, 55ml, 240mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylic (4,428g, 12,39mmol) và $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (8,66g, 124,7mmol) trong MeOH khô (50ml), dung dịch này đã được khuấy và làm lạnh trong bể nước đá khô/axeton. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng phương pháp LC/MS (phản ứng này thường hoàn thành sau khoảng thời gian từ 30 đến 90 phút) và dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch HCl 6N (40ml). Hỗn hợp thu được (độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm = 94,6%) được bổ sung thêm nước Milli-Q, điều chỉnh tới độ pH ~ 8 bằng dung dịch NaOH 1N và làm bay hơi để loại dung môi hữu cơ. Phần cặn thu được được rửa bằng nước Milli-Q (3 lần) và lại được hoà tan trong MeOH-DCM, sau đó dung dịch này được lọc và pha loãng bằng nước Milli-Q. Huyền phù thu được được làm bay hơi để loại dung môi hữu cơ và phần cặn được rửa bằng nước Milli-Q (2 lần) để thu được bazơ tự do của hợp chất nêu ở đề mục này (độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm = 98%). Bazơ tự do này có thể được tái kết tinh từ MeOH-ethyl axetat để tạo ra chất rắn màu trắng hoặc vàng nhạt.

Bước 5: Điều chế muối axit clohydric

Hoà tan bazơ tự do nêu trên trong MeOH và dung dịch HCl 6N với lượng dư (độ pH cuối < 2) và dung dịch trong suốt này được làm bay hơi đến khô và rửa bằng MeOH, cất đồng sôi với PhMe (1 lần) và EtOAc (2 lần). Chất rắn thu được được tái kết tinh từ MeOH-EtOAc để tạo ra chất rắn màu trắng hoặc vàng nhạt

(3,298g, 61,7%). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 98,4% - 99,6%, $t_R = 1,23$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 9,33 (NH dư), 8,03 (1H, d, $J = 8,3Hz$), 7,77 (1H, s), 7,73 (1H, d, $J = 8,2Hz$), 7,16 (1H, d, $J = 15,7Hz$), 6,34 (1H, d, $J = 15,7Hz$), 4,88 (2H, trùng với DHO, xác định được bằng COSY), 3,63 (2H, giống br t), 3,32 (2H, d, $J = 7,9Hz$), 3,15 (2H, q, $J = 7,1$), 1,94 (2H, đỉnh năm, $J = 7,1$), 1,53 (2H, đỉnh năm, $J = 6,7Hz$), 1,42-1,31 (4H, m), 1,33 (3H, t, $J = 7,1Hz$), 0,88 (3H, t, $J = 7,0Hz$); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 163,4; 155,8; 138,1; 133,0; 132,0; 130,3; 125,1; 117,4; 112,8; 112,5; 44,5; 43,2; 41,1; 30,5; 28,0; 25,3; 25,2; 21,6; 12,4; 9,6. Phân tích nguyên tố Cl (của hợp chất $C_{20}H_{30}N_4O_2 \cdot 2HCl$) theo lý thuyết: 16,44; theo thực nghiệm: 16,00.

Ví dụ 51

Điều chế N-hydroxy-3-[1-(2-isopropylamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit (53)

Hợp chất (53) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. HPLC: 98,1%; $t_R = 0,63$ phút. LC/MS m/z : 385 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 52

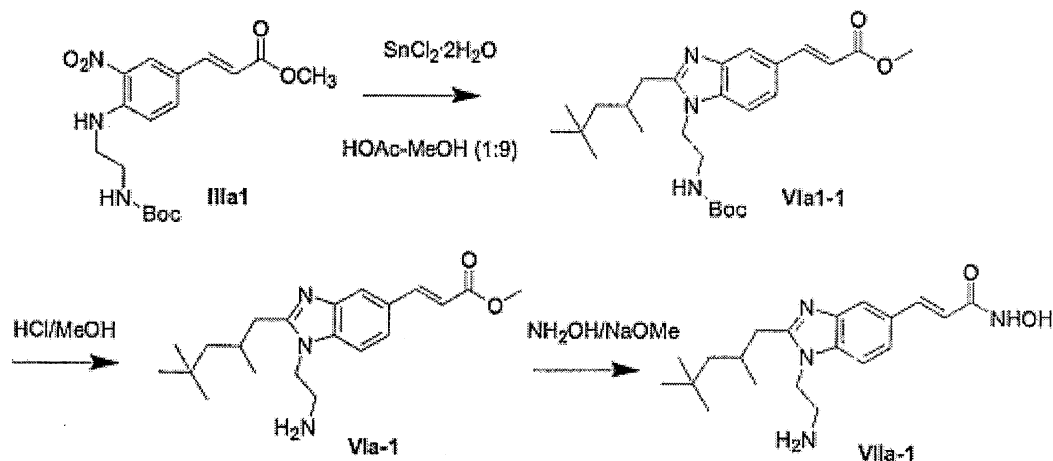
Điều chế 3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (54)

Hợp chất (54) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%, $t_R = 0,96$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 357 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,87 (1H, d, $J = 8,6Hz$), 7,80 (1H, d, $J = 8,8Hz$), 7,72 (1H, d, $J = 8,3Hz$), 7,49 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 6,44 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 5,44 (1H, m), 5,38 (1H, m), 4,84 (2H, t, $J = 6,1Hz$), 3,61 (2H, t, $J = 7,7Hz$), 3,20 (2H, t, $J = 4,2Hz$), 2,97 (6H, s), 2,61 (4H, qt, $J = 7,1Hz$), 1,93 (2H, qn, $J = 7,7Hz$), 0,78 (3H, t, $J = 7,5Hz$); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 163,6; 160,0; 155,1; 138,1; 134,1; 133,1; 131,9; 131,6; 124,7; 123,9; 118,2; 117,2; 114,3; 113,1;

111,8; 53,2; 42,1; 38,8; 24,8; 23,3; 19,4; 12,4.

Ví dụ 53

Điều chế 3-[1-(2-amino-etyl)-2-(2,4,4-trimetyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (55)



Bước 1

Cho $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (184mg, 0,815mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa methyl este của axit 3-[4-(2-tert-butoxycarbonylamino-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-acrylic (IIIa1, 65,2mg, 0,178mmol) và 3,5,5-trimetylhexanal (45 μl , 0,26mmol) trong hỗn hợp dung môi AcOH-MeOH (1:9 theo thể tích, 2ml) và DCM (1ml). Hỗn hợp thu được được đun nóng tới nhiệt độ 40°C kết hợp với khuấy qua đêm. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được bổ sung thêm dung dịch Na_2CO_3 bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Dịch chiết tạo ra hợp chất thô (VIa1-1, 91mg) có độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 49,3%, $t_R = 3,02$ phút và 7,9%, $t_R = 1,97$ phút (de-Boc). LC/MS (ESI) m/z: 458 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) và 358 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, de-Boc).

Bước 2

Hoà tan hợp chất thô (VIa1-1) trong MeOH (4ml) và dung dịch HCl 6N (1ml) và đun nóng hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút. Dung dịch này được làm bay hơi đến khô và làm đồng bay hơi bằng PhMe (2 lần) và MeOH (1 lần). Phần cặn (hợp chất VIa-1 thô, 81,9mg) được chia thành 2 phần (43,4mg, tương

đương với 0,0945mmol hợp chất có công thức IIIa1 và 38,5mg, tương đương với 0,0839mmol hợp chất có công thức IIIa1).

Bước 3

Hợp chất (55) nêu ở đề mục này được điều chế theo bước 4 trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất thô (VIa-1, 38,5mg). Hợp chất VIIa-1 được điều chế dưới dạng muối TFA (2,3mg, 4,7% từ hợp chất IIIa1). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 92,7%, $t_R = 1,46$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 359 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,81 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J = 8,6Hz$), 7,65 (1H, d, $J = 8,4Hz$), 7,59 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 6,47 (1H, br d, $J = 14,6Hz$), 4,63 (2H, t, $J = 5,4Hz$), 3,38 (2H, t, $J = 6,5Hz$), 3,02 (1H, dd, $J = 15,5, 6,5Hz$), 2,90 (1H, dd, $J = 15,3, 8,6Hz$), 2,20 (1H, br s hoặc m), 1,33 (1H, dd, $J = 14,1, 3,4Hz$), 1,25 (1H, dd, $J = 14,0, 6,6Hz$), 0,98 (3H, d, $J = 6,2Hz$), 0,83 (9H, s).

Ví dụ 54

Điều chế 3-[1-(2-amino-etyl)-2-(2-metoxi-nonyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (56)

Hợp chất (56) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 53 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 91,8%, $t_R = 1,93$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 403 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ một số đỉnh phổ được xác định: 7,81 (1H, s), 7,70 - 7,58 (3H, m), 6,46 (1H, br d, $J = 14,4Hz$), 4,62 (2H, m), 3,69 (1H, br s hoặc m), 3,38 (2H, t, $J = 7,3Hz$), 1,67 (1H, m), 1,56 (1H, m), 1,50-1,20 (10H, m), 0,82 (3H, t, $J = 6,2Hz$).

Ví dụ 55

Điều chế 3-[2-butyl-1-(2-dimetyl-amino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (57)

Hợp chất (57) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 100%, $t_R = 0,42$ phút. LC/MS m/z : 331 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 0,97 (3H, t, $J = 7,3Hz$), 1,49

(3H, m), 1,83 (2H, m), 3,09 (2H, t, $J = 7,72\text{Hz}$), 3,54 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 4,74 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,57 (1H, d, $J = 15,7\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J = 15,7\text{Hz}$), 7,71 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,93 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,97 (1H, s), 10,68 (2H, br s).

Ví dụ 56

Điều chế 3-[2-hexyl-1-(2-dimethylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (58)

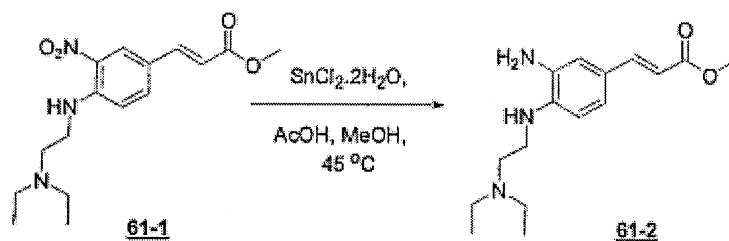
Hợp chất (58) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 100%, $t_R = 0,42$ phút. LC/MS m/z : 359 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,89 (3H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 1,28-1,54 (6H, m), 1,85 (2H, m), 2,92 (6H, s), 3,09 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,51 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,76 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,57 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,70 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,91 (1H, s), 10,68 (2H, br s).

Ví dụ 57

Điều chế 3-{1-(2-diethylamino-etyl)-2-[2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-etyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (61)

Hợp chất (61) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp được mô tả dưới đây, bước 1 và bước 2 được thực hiện như trên Sơ đồ I:

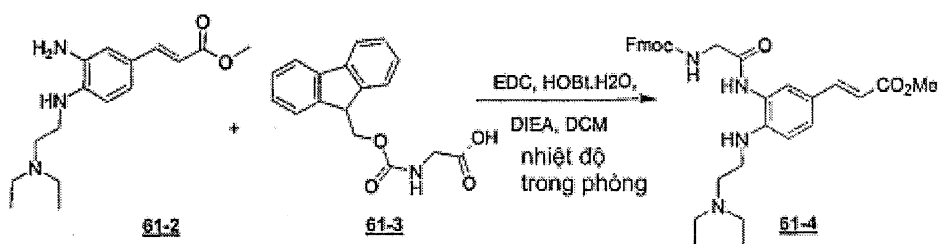
Bước 3



Cho thiếc clorua (1,18g, 10,0mmol) vào dung dịch đã được khuấy trước chứa metyl este của axit 3-[4-(2-diethylamino-etyl)-3-nitro-phenyl]-acrylic (61-1, 280mg, 1,0mmol) trong axit axetic băng (5ml). Dung dịch thu được được đun nóng tới nhiệt độ 45°C trong 17 giờ và sau đó làm nguội tới nhiệt độ trong

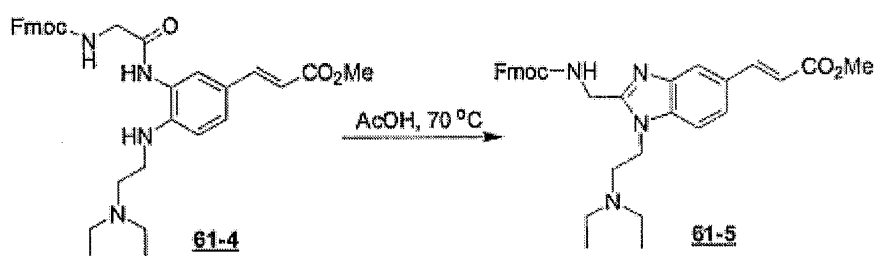
phòng. Dung môi được loại ra trong chân không. Thêm nước (20ml) và diclometan (20ml) vào phần cặn và khuấy trong 30 phút. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4), lọc và cô đến khi còn lại cặn dạng dầu. Thêm 100ml ete dietyl vào hỗn hợp này và khuấy trong 4 giờ. Hợp chất metyl este của axit 3-[3-amino-4-(2-diethylamino-etyl-amino)-phenyl]-acrylic được điều chế với hiệu suất 54,9% (207,6mg). LC/MS m/z : 292 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 4



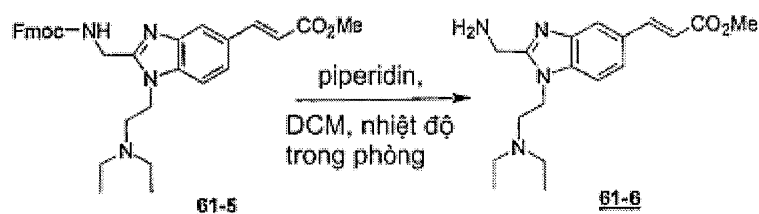
Cho dung dịch hỗn hợp chứa N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimitt hydroclorua (2,55g, 13,31mmol), 1-hydroxybenzotriazol hydrat (2,04g, 13,31mmol), N,N-diisopropyletylamin (2,20ml, 13,31mmol) và diclometan (26,6ml) vào dung dịch đã được khuấy trước chứa metyl este của axit 3-[3-amino-4-(2-diethylamino-etyl-amino)-phenyl]-acrylic (61-2, 1,93g, 6,65mmol) và diclometan (13,3ml). Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, bổ sung Fmoc-Gly-OH (61-3, 2,97g, 9,98mmol). Khi hợp chất ban đầu đã phản ứng hết, thêm etyl axetat (100ml) vào để pha loãng hỗn hợp này. Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hoà ($2 \times 25\text{ml}$) và nước muối ($2 \times 25\text{ml}$), trước khi làm khô bằng natri sulfat. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không. Hợp chất metyl este của axit 3-[3-amino-4-(2-diethylamino-etyl-amino)-phenyl]-acrylic được điều chế với hiệu suất 67,3% (2,54 g). LC/MS m/z : 571 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 5



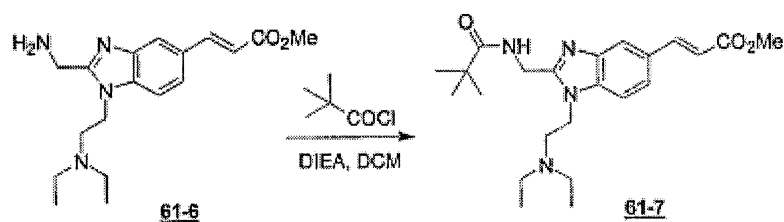
Cho axit axetic băng (8,9ml) vào metyl este của axit 3-[3-amino-4-(2-diethylamino-ethylamino)-phenyl]-acrylic (61-4, 2,54g, 4,46mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 14 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được cô trong chân không. Dung dịch natri hydrocacbonat bão hoà (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và diclometan (3×20ml) được dùng để chiết lớp nước. Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat trước khi lọc và cô trong chân không. Hợp chất metyl este của axit 3-{1-(2-diethylamino-etyl)-2-[(9H-floren-9-ylmetoxycarbonylamino)-metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylic (61-5) thu được với hiệu suất 66,1% (1,62 g). LC/MS m/z: 553 ([M+H]⁺).

Bước 6



Cho piperidin (1,45ml, 14,69mmol) vào dung dịch đã được khuấy trước chứa metyl este của axit 3-{1-(2-diethylamino-etyl)-2-[(9H-floren-9-ylmetoxycarbonyl-amino)-metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylic (61-5, 1,62g, 2,94mmol) và diclometan (8,90ml). Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp này được cô trong chân không. Sản phẩm cần thiết được tách ra bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha. Sau khi loại dung môi dưới áp suất giảm, thu được metyl este của axit 3-[2-aminometyl-1-(2-diethylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylic dưới dạng bột (0,52g, 53,6%). LC/MS m/z: 331 ([M+H]⁺).

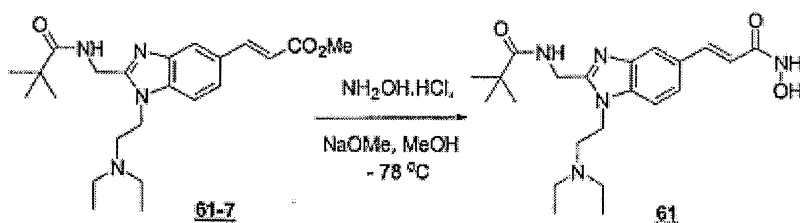
Bước 7



Cho 2,2-dimetyl-propionyl clorua (34,6μl, 0,28mmol) vào dung dịch đã được khuấy trước chứa metyl este của axit 3-[2-aminometyl-1-(2-diethylamino-

ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylic (61-6, 0,10g, 0,23mmol), N,N-diisopropyletylamin (97 μ l, 0,58mmol) và diclometan (1,17ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, thêm etyl axetat (20ml) vào để pha loãng hỗn hợp. Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri hydrocacbonat bão hoà (2 $\times$ 20ml) và nước muối (2 $\times$ 20ml), trước khi làm khô bằng Na₂SO₄. Hỗn hợp thu được được lọc và cô trong chân không. Hợp chất methyl este của axit 3-{1-(2-diethylamino-etyl)-2-[(2,2-dimethyl-propionylamino)-metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylic (61-7) thu được với hiệu suất 76,6% (74,1mg). LC/MS m/z: 415 ([M+H]⁺).

Bước 8



Cho natri metoxit (30% trong metanol) (0,8ml, 3,6mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa methyl este của axit 3-{1-(2-diethylamino-etyl)-2-[(2,2-dimethyl-propionyl-amino)-metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylic (61-7, 73,8mg, 0,18mmol) và hydroxylamin hydroclorua (124mg, 1,78mmol) trong MeOH (0,3ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để tăng nhiệt độ từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được theo dõi bằng phương pháp LC/MS và hoàn thành sau khoảng thời gian 15 phút. Dung dịch HCl 1N được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Sản phẩm cần thiết được tách ra bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha. Sau khi loại dung môi dưới áp suất giảm, thu được 3-{1-(2-diethylamino-etyl)-2-[(2,2-dimethyl-propionylamino)-metyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit dưới dạng bột (22,2mg, 24,3%). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 99,5%, t_R = 0,94 phút. LC/MS m/z: 416 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,55 (d, J = 15,8Hz, 1H), 6,53 (d, J = 15,8Hz, 1H), 4,98 (t, J = 7,3Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,75 (t, J = 7,5Hz, 2H), 3,42 (q, J = 7,2Hz, 4H), 1,37

(t, $J = 7,3\text{Hz}$, 6H), 1,22 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ 182,5; 168,9; 162,2; 161,9; 154,8; 140,8; 137,9; 135,0; 133,9; 126,0; 119,3; 117,1; 112,9; 50,9; 40,5; 39,7; 36,7; 27,6; 9,1.

Ví dụ 58

Điều chế N-{2-[1-(2-diethylamino-etyl)-5-(2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-etyl}-3,3-dimetyl-butylramit (59)

Hợp chất (59) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 57 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 94,0%; $t_R = 0,99$ phút. LC/MS m/z : 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 59

Điều chế N-[1-(2-diethylamino-etyl)-5-(2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-1H-benzoimidazol-2-ylmetyl]-butylramit (62)

Hợp chất (62) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 57 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 85,1%; $t_R = 0,58$ phút; LC/MS m/z : 402 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,88 - 7,56 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 6,51 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 4,99 - 4,79 (m, các đỉnh bị che khuất), 4,81 (s, 2H), 3,74 (t, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 4H), 2,31 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H), 1,39 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 6H), 0,95 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ 117,1; 165,9; 154,6; 140,9; 129,6; 128,4; 127,3; 125,9; 118,6; 112,8; 111,5; 50,7; 40,4; 38,4; 36,4; 19,9; 14,0; 9,0.

Ví dụ 60

Điều chế 3-[2-(3,3-dimetyl-butyl)-1-(2-etylamin-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (63)

Hợp chất (63) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. HPLC: 99,0%; $t_R = 0,93$ phút; LC/MS m/z : 359 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,5 (d, $J = 8,4\text{Hz}$,

1H), 7,75 - 7,74 (m, 2H), 7,16 (d, J = 15,7Hz, 1H), 6,31 (d, J = 15,7Hz, 1H), 4,89 (br s, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 4H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,1Hz, 3H), 1,09 (s, 9H); ¹³C-NMR (CD₃OD) δ 165,7; 158,4; 140,4; 134,9; 134,5; 134,2; 126,2; 122,5; 119,2; 115,6; 113,4; 55,3; 44,0; 40,8; 40,7; 31,3; 29,3; 22,9.

Ví dụ 61

Điều chế 3-[1-(2-dimethylamino-etyl)-2-(3,3-dimethyl-butyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (64)

Hợp chất (64) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. HPLC: 99,0%; t_R = 0,83 phút; LC/MS m/z: 359 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,94 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,42 (d, J = 15,7Hz, 1H), 6,64 (d, J = 15,7Hz, 1H), 4,93 (br s, 2H), 3,76 (br s, 2H), 3,22 (t, J = 7,7Hz, 2H), 3,09 (s, 6H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,08 (s, 9H); ¹³C-NMR (CD₃OD) δ 165,4; 158,4; 140,2; 134,5; 134,2; 133,2; 126,5; 118,8; 115,3; 113,9; 46,4; 45,1; 42,9; 40,6; 31,3; 29,2; 22,9; 11,4.

Ví dụ 62

Điều chế 3-[1-(2-dimethylamino-etyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (65)

Hợp chất (65) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 98,5%; t_R = 0,78 phút. LC/MS m/z: 345([M+H]⁺). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,89 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,83 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,04 (2H, m), 3,50 (2H, t), 4,70 (2H, m), 6,55 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,81 (2H, m), 10,42 (1H, br s).

Ví dụ 63

Điều chế 3-[1-(2-dimethylamino-etyl)-2-(2,2,2-triflo-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (64)

Hợp chất (64) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 91,1%; $t_R = 0,68$ phút. LC/MS m/z: 357 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 64

Điều chế 3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (68)

Hợp chất (68) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 98,4%; $t_R = 0,87$ phút. LC/MS m/z: 345($[M+H]^+$).

Ví dụ 65

Điều chế N-hydroxy-3-[1-(2-isopropylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit (71)

Hợp chất (71) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 97,4%; $t_R = 0,95$ phút. LC/MS m/z: 359 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,89 (3H, m), 1,22 (6H, d), 1,38 (4H, m), 1,82 (2H, m), 2,99 (3H, m), 4,56 (2H, m), 6,51 (1H, d), 7,59 (2H, d), 7,64 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,74 (2H, br s).

Ví dụ 66

Điều chế 3-[2-hexyl-1-(2-methylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (74)

Hợp chất (74) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 96,0%, $t_R = 1,12$ phút. LC/MS m/z: 345 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,76 (2H, s), 7,70 (1H, d, $J = 8,6Hz$), 7,50 (1H, d, $J = 15,7Hz$), 6,43 (1H, d, $J = 15,7Hz$), 4,81 (2H, d,

$J = 5,7\text{Hz}$), 3,49 (2H, br s), 3,15 (2H, dt, $J = 4,8\text{Hz}$), 2,71 (3H, s), 1,85 (2H, qn, $J = 5,1\text{Hz}$), 1,46 (2H, m), 1,33 (4H, m), 0,85 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) δ 163,7; 157,8; 138,5; 132,7; 124,2; 117,6; 113,7; 111,2; 40,2; 32,2; 30,5; 28,0; 25,6; 25,1; 21,6; 12,3.

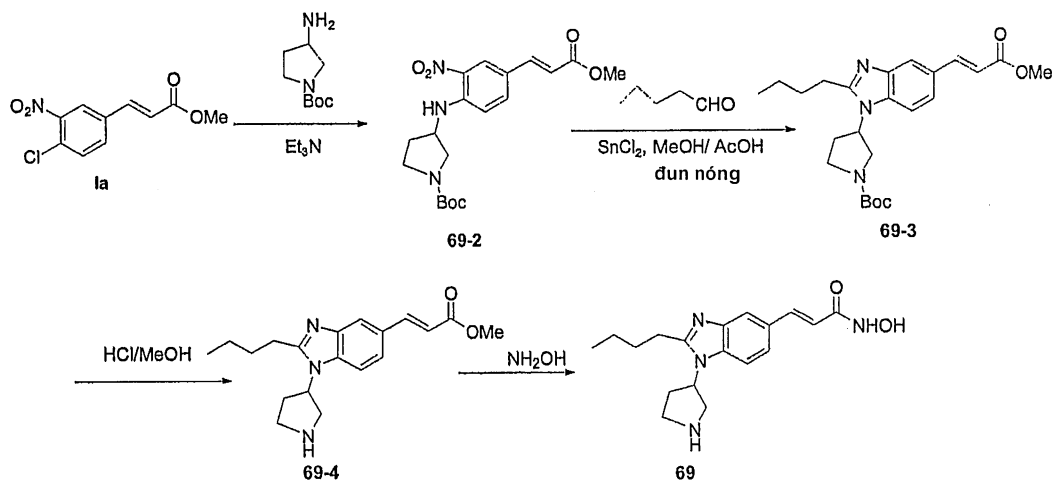
Ví dụ 67

Điều chế N-hydroxy-3-[1-(2-metyl-amino-etyl)-2-pentyI-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit (75)

Hợp chất (75) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 97,8%; $t_R = 0,80$ phút. LC/MS m/z : 331 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,89 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,38 (2H, t), 4,70 (2H, m), 6,57 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,73 (1H, m), 7,96 (2H, m), 9,13 (2H, s).

Ví dụ 68

Điều chế 3-(2-butyl-1-pyrolidin-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (69)



Bước 1

Cho tert-butyl este của axit 3-amino-pyrolidin-1-carboxylic (11,2g, 60mmol) vào dung dịch chứa methyl trans-4-clo-3-nitroxinamat (Ia, 4,8g, 20mmol) trong trietyl amin (5,5ml, 40mmol), hỗn hợp thu được được đun nóng đến nhiệt độ 100°C trong 8 giờ, sau đó bổ sung thêm methyl trans-4-clo-3-nitroxinamat (4,8g,

20mmol) và triethyl amin (5,5ml, 40mmol), hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C, sau đó dừng phản ứng bằng cách thêm 200ml DCM và 80ml dung dịch HCl 1M. Sau khi tách lớp DCM, dung dịch nước được chiết một lần nữa bằng DCM, và kết hợp với dung dịch DCM trước đó, dung dịch này đã được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, rồi lọc qua cột silicagel ngắn, và rửa bằng hỗn hợp gồm ethyl axetat và hexan (2:1) cho tới khi băng màu da cam được rửa hoàn toàn. Sau khi loại dung môi dưới áp suất giảm, thu được phần cặn chứa hợp chất 69- 2 (đạt hiệu suất khoảng 80% trong hầu hết các trường hợp) dưới dạng chất rắn màu da cam, hợp chất này có đủ độ tinh khiết (độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 95%) để dùng cho bước phản ứng tiếp theo. LC/MS m/z: 292 ($[M-Boc+H]^+$).

Bước 2

Cho aldehyt tương ứng (3,0ml, 30,0mmol) và thiếc clorua (22,6g, 100mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 69-2 (7,84g, 20,0mmol) trong 100ml dung môi hỗn hợp gồm MeOH và AcOH (1:9), toàn bộ hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 42°C trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng cách sử dụng ethyl axetat (300ml) ở nhiệt độ trong phòng, và dừng phản ứng bằng cách thêm dung dịch natri cacbonat bão hòa (30ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ nữa, sau đó lớp hữu cơ được lắng gạn sang một bình nón khác. Chất rắn còn lại trong bình phản ứng được tạo huyền phù với một phần ethyl axetat khác (300ml), hỗn hợp này được lắng gạn và kết hợp với phần ethyl axetat trước đó, rồi lọc qua cột silicagel ngắn và rửa bằng ethyl axetat, sau khi loại dung môi dưới áp suất giảm, phần cặn có độ tinh khiết đủ để dùng cho bước phản ứng tiếp theo và cũng có thể được tinh chế trên cột (hexan:EtOAc = 1:2) để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt chứa hợp chất 69-3 (3,8g, 44%). LC/MS m/z: 456 ($[M+H]^+$).

Bước 3

Cho dung dịch HCl 1,25M trong MeOH (4ml) vào bình phản ứng chứa hợp chất 69-3 (456mg, 1mmol), sau đó hỗn hợp phản ứng này được đun nóng hồi lưu trong 2 giờ, dung dịch thu được được làm bay hơi cho đến khi khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất (4) dưới dạng muối HCl, hợp chất này có độ tinh khiết đủ

để dùng cho bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế. LC/MS m/z: 356 ($[M+H]^+$).

Bước 4

Cho dung dịch gốc NH_2OH đã điều chế trước (2,0M, 2ml) vào dung dịch chứa hợp chất 69-4 thô (khoảng 0,16mmol) trong MeOH (0,5ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi dừng phản ứng bằng TFA (0,4ml), hỗn hợp thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC để thu được 25mg 3-(2-butyl-1-pyrrolidin-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 98%; LC/MS m/z: 329 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 0,95 (3H, t, $J = 7,2Hz$), 1,46 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,52-2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,80 (2H, m), 5,55 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J = 16,0Hz$), 7,58 (1H, d, $J = 16,0Hz$), 7,67 (1H, d, $J = 8,0Hz$), 7,78-7,92 (2H, m).

Ví dụ 69

Điều chế 3-(2-butyl-1-piperidin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (70)

Hợp chất (70) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 78, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 98%; LC/MS m/z: 343 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 0,96 (3H, t, $J = 7,2Hz$), 1,46 (2H, m), 1,79 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,60 (2H, m), 4,96 (1H, m), 6,49 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 7,60 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 7,66 (1H, d, $J = 8,0Hz$), 7,82 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J = 8,0Hz$).

Ví dụ 70

Điều chế 3-(2-hexyl-1-pyrrolidin-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (80)

Hợp chất (80) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 68 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 98%; LC/MS m/z: 357 ($[M+H]^+$). 1H -NMR

(CD₃OD) δ 0,84 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,22-1,38 (4H, m), 1,44 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,52-2,82 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,80 (2H, m), 5,56 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 15,8Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,8Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,84 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 9,2Hz).

Ví dụ 71

Điều chế 3-[2-butyl-1-(1-metyl-pyrrolidin-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (81)

Hợp chất (81) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 68 bằng cách sử dụng hợp chất 69-4 thông qua phản ứng amin hoá-khử để tạo ra nhóm metyl. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 98%; LC/MS m/z: 343 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 0,99 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,52 (2H, m), 1,83 (2H, m), 2,65-2,92 (2H, m), 3,09 (3H, s), 3,15-3,25 (2H, m), 3,58 (1H, br.), 3,90 (2H, m), 5,73 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 16,0Hz), 7,58 (1H, d, J = 16,0Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,88 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 9,2Hz).

Ví dụ 72

Điều chế 3-(2-hexyl-1-piperidin-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (82)

Hợp chất (82) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 68 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 97%; LC/MS m/z: 343 ([M+H]⁺). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 0,99 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,52 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,61 (1H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,49 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,78 (1H, t, J = 12,0Hz), 4,98 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 15,8Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,8Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,86 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,8Hz).

Ví dụ 73

Điều chế 3-(2-butyl-piperidin-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (83)

Hợp chất (83) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã

mô tả trong ví dụ 68 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 97%; LC/MS m/z: 371 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 0,88 (3H, t, $J = 7,2Hz$), 1,22-1,42 (4H, m), 1,47 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,62 (1H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,78 (1H, t, $J = 12,0Hz$), 5,01 (1H, m), 6,53 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 7,62 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 7,70 (1H, d, $J = 9,2Hz$), 7,86 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J = 8,8Hz$).

Ví dụ 74

Điều chế (E)-N-hydroxy-3-(1-(1-methylpiperidin-3-yl)-2-pentyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit (86)

Hợp chất (86) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 71 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 99,3%, $t_R = 1,06$ phút; LC/MS m/z: 371 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 8,18 (d, $J = 7,9Hz$, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,1Hz$, 1H), 7,61 (d, $J = 15,7Hz$, 1H), 6,58 (d, $J = 15,7Hz$, 1H), 5,21 (br s, 1H), 3,69 (br s, 2H), 3,69 - 3,66 (m, 1H), 3,37 - 3,27 (các đỉnh bị che khuất), 3,03 (s, 3H), 2,66 (br s, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 3H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,54 - 0,94 (m, 4H), 0,96 (t, $J = 7,1Hz$, 3H); ^{13}C -NMR (CD_3OD) δ 165,6; 157,6; 139,9; 134,6; 134,1; 132,5; 126,3; 120,4; 115,5; 115,2; 54,9; 54,4; 53,3; 44,1; 32,4; 27,5; 27,3; 26,8; 23,2; 23,1; 14,2.

Ví dụ 75

Điều chế (E)-3-(2-hexyl-1-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (90)

Hợp chất (90) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 68, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp và alkyl hoá hợp chất piperidin bằng 2-bromoethanol. LC/MS m/z: 415 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 76

Điều chế N-hydroxy-3-[1-(1-pentyl-piperidin-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit (94)

Hợp chất (94) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 68 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp (axit formic để tạo vòng benzimidazol và amin hoá-khử hợp chất piperidin bằng pentanal). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 95%; LC/MS m/z: 357 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 7,94 (br s, 2H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,70 (d, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$), 6,57 (d, 1H, $J = 15,9\text{Hz}$), 5,14 - 5,10 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H, $J = 88,0; 9,0\text{Hz}$), 3,48 - 3,13 (m, 4H), 2,43 - 2,12 (m, 4H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 4H), 0,94 (t, 3H, $J = 6,8\text{Hz}$).

Ví dụ 77

Điều chế N-hydroxy-3-[1-(1-phenetyl-piperidin-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit (96)

Hợp chất (96) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 98,6%; LC/MS m/z: 391 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,76 (d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,70 (d, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,35 - 7,24 (m, 6H), 6,56 (d, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$), 5,10 (t, 1H, $J = 11,4\text{Hz}$), 3,91 (dd, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,15 - 3,11 (m, 2H), 2,46 - 2,13 (m, 6H).

Ví dụ 78

Điều chế N-hydroxy-3-{1-[1-(3-phenyl-propyl)-piperidin-3-yl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylamit (97)

Hợp chất (97) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 94,5%; LC-MS: 405 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,71 (d, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$), 7,69 (d, 1H, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,31 - 7,17 (m, 6H), 6,54 (d, 1H, $J = 15,6\text{Hz}$), 3,71 (dd, 2H, $J = 66\text{Hz}, 10,9\text{Hz}$), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 2H), 2,73 (t, 2H, $J = 7,4\text{Hz}$), 2,38 - 2,04 (m, 8H).

Ví dụ 79

Điều chế 3-{1-[1-(3,3-dimetyl-butyl)-pyrrolidin-3-yl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (99)

Hợp chất (99) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 91,9%; $t_R = 1,10$ phút. LC/MS m/z : 357 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,91 (9H, s), 1,52 (4H, m), 3,09 (1H, m), 3,29 (6H, m), 6,52 (1H, d), 7,43 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,82 (1H, s), 10,25 (1H, br s).

Ví dụ 80

Điều chế 3-{1-[2-(etyl-metyl-amino)-etyl]-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (79)

Hợp chất (79) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 99%; $t_R = 0,68$ phút. LC/MS m/z : 359 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,89 (3H, m), 1,23 (3H, m), 1,38 (4H, m), 1,84 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,52 (2H, m), 4,77 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,71 (1H, m), 7,92 (2H, m), 10,48 (1H, br s).

Ví dụ 81

Điều chế 3-{2-butyl-1-[2-(etyl-metyl-amino)-etyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (85)

Hợp chất (85) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 95,8%; $t_R = 1,04$ phút. LC/MS m/z : 345 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,95 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,13 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,54 (2H, m), 4,80 (2H, m), 6,60 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,75 (1H, m), 7,92 (2H, m), 10,59 (1H, br s).

Ví dụ 82

Điều chế 3-(2-butyl-1-{2-[etyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-etyl}-1H-

benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (91)

Hợp chất (91) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 93,5%; $t_R = 0,50$ phút. LC/MS (m/z): 389 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,94 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,83 (4H, m), 3,04 (2H, m), 3,31 (4H, m), 3,50 (4H, m), 4,72 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,90 (1H, m), 10,20 (1H, br s).

Ví dụ 83

Điều chế 3-(1-{2-[etyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-etyl}-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (92)

Hợp chất (92) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 93,5%; $t_R = 0,50$ phút. LC/MS (m/z): 389 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,94 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,46 (2H, m), 1,83 (4H, m), 3,04 (2H, m), 3,31 (4H, m), 3,50 (4H, m), 4,72 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,61 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,90 (1H, m), 10,20 (1H, br s).

Ví dụ 84

Điều chế 3-{1-[2-(butyl-etyl-amino)-etyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (95)

Hợp chất (95) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 99,9%; LC/MS m/z : 331 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 9,29 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5Hz$), 7,56 (d, 1H, $J = 15,6Hz$), 6,53 (d, 1H, $J = 15,5Hz$), 5,0 - 4,95 (m, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H, $J = 13,3, 7,1Hz$), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 1,74 - 1,71 (m, 2H), 1,43 (qt, 2H, $J = 7,4, 3,8Hz$), 1,38 (t, 3H, $J = 7,2Hz$), 1,00 (t, 3H, $J = 7,3Hz$).

Ví dụ 85

Điều chế 3-[2-(4-cyano-butyl)-1-(2-diethylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-

hydroxy-acrylamit (101)

Hợp chất (101) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 57, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 99,9%. LC/MS (ESI) m/z: 384 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,78 (1H, s) 7,76 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,63 (1H, d, J = 16,9Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,1Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,3Hz), 4,70 (2H, trùng với đỉnh của nước), 3,50 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,32 (4H, qt, J = 7,3Hz), 3,07 (2H, t, J = 8,0Hz), 2,50 (2H, t, J = 7,0Hz), 1,99 (2H, q, J = 7,5Hz), 1,78 (2H, q, J = 7,3Hz), 1,29 (6H, t, J = 7,3Hz).

Ví dụ 86

Điều chế 3-{1-[2-(butyl-isopropyl-amino)-etyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (108)

Hợp chất (108) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 98,8%; t_R = 1,33 phút. LC/MS m/z: 345 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 0,90 (3H, m), 1,25 (6H, d), 1,35 (2H, m), 1,64 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,51 (1H, m), 3,73 (2H, m), 4,74 (2H, m), 6,52 (1H, d), 7,53 (2H, m), 7,64 (1H, m), 7,80 (1H, m), 8,62 (1H, m), 9,40 (1H, br s), 10,72 (1H, br s).

Ví dụ 87

Điều chế N-hydroxy-3-{1-[2-(isopropyl-pentyl-amino)-etyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylamit (109)

Hợp chất (109) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. LC/MS m/z: 359 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 0,88 (3H, t), 1,25 (10H, m), 1,64 (2H, m), 3,12 (2H, m), 3,51 (1H, b), 3,60 (1H, b), 3,73 (1H, b), 4,74 (2H, t), 6,51 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,46 (1H, b).

Ví dụ 88

Điều chế 3-[2-(5-cyano-pentyl)-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (110)

Hợp chất (110) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 57 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 95,4%. LC/MS (ESI) m/z: 347 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,96 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,90 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,59 (1H, d, J = 15,6Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,5Hz), 4,96 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,69 (2H, t, J = 7,1Hz), 3,44 (4H, qt, J = 7,2Hz), 3,31 (2H, trùng với vạch của MeOD), 2,51 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,05-1,98 (2H, m), 1,78 (2H, m, J = 7,4Hz), 1,70 (2H, m, J = 6,4Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,2Hz).

Ví dụ 89

Điều chế 3-(1-{2-[(3,3-dimethyl-butyl)-ethyl-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (111)

Hợp chất (111) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Thu được muối TFA: độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 97,7%; LC/MS m/z: 359 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 8,9Hz), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,51 (d, 1H, J = 15,7Hz), 6,46 (d, 1H, J = 15,7Hz), 4,98 - 4,93 (m, 2H), 3,77 - 3,75 (m, 2H), 3,38 (dd, 2H, J = 13,3; 7,2Hz), 3,22 - 3,18 (m, 2H), 1,60 - 1,59 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, J = 7,1Hz), 0,91 (s, 9H).

Muối HCl. 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 9,90 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,1Hz), 7,61 (d, 1H, J = 15,6Hz), 7,52 (d, 1H, J = 15,8Hz), 4,76 - 4,72 (t, 2H, J = 7,0), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 1,52 - 1,47 (m, 2H), 1,22 (t, 3H, J = 7,2Hz), 0,87 (s, 9H).

Ví dụ 90

Điều chế 3-{1-[2-(ethyl-propyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (112)

Hợp chất (112) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã

mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 98,1%; LC/MS m/z: 315 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 9,43 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 8,5Hz$), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5Hz$), 7,53 (d, 1H, $J = 15,7Hz$), 6,50 (d, 1H, $J = 15,5Hz$), 5,00 - 4,96 (m, 2H), 3,78 (t, 2H, $J = 6,1Hz$), 3,37 (dd, 2H, $J = 14,2, 7,2Hz$), 3,22 - 3,19 (m, 2H), 1,75 (qt, 2H, $J = 7,5Hz$), 1,33 (t, 3H, $J = 7,2Hz$), 0,99 (t, 3H, $J = 7,3Hz$).

Ví dụ 91

Điều chế N-hydroxy-3-(1-{2-[isopropyl-(2-methyl-pentyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-acrylamit (113)

Hợp chất (113) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. LC/MS m/z: 373 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 0,86 - 0,97 (7H, m), 1,14 - 1,28 (12H, m), 4,70 (2H, b), 6,49 (1H, d), 7,58 - 7,62 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,48 (1H, s).

Ví dụ 92

Điều chế 3-{1-[2-(ethyl-hexyl-amino)-ethyl]-2-methyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (116)

Hợp chất (116) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 57 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 98,2%, $t_R = 1,27$ phút. LC/MS (ESI) m/z: 373 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,85 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J = 8,4Hz$), 7,70 (1H, d, $J = 8,7Hz$), 7,15 (1H, d, $J = 15,9Hz$), 6,53 (1H, d, $J = 15,9Hz$), 4,81 (2H), 3,63 (2H, t, $J = 7,7Hz$), 3,41 (2H, qt, $J = 7,2Hz$), 3,29 (2H), 2,82 (3H, s), 1,74 (2H, m), 1,37 (11H, m), 0,93 (3H, t, $J = 6,9Hz$).

Ví dụ 93

Điều chế 3-{1-[2-(butyl-ethyl-amino)-ethyl]-2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (117)

Hợp chất (117) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã

mô tả trong ví dụ 57 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 97,3%, $t_R = 1,50$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 399 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (CD_3OD) δ 7,95 (1H, s), 7,70 (2H, s), 7,62 (1H, d, $J = 15,9Hz$), 6,46 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 5,24 (2H), 3,50 (2H, t, $J = 8,8Hz$), 3,31 (2H, qt, $J = 7,2Hz$), 3,17 (2H), 1,63 (2H, m), 1,35 (2H, qt, $J = 7,5Hz$), 1,29 (3H, t, $J = 7,2Hz$), 0,92 (3H, t, $J = 7,4Hz$).

Ví dụ 94

Điều chế 3-{1-[2-(etyl-hexyl-amino)-etyl]-2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (118)

Hợp chất (118) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 57, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 94,6%, $t_R = 2,07$ phút. LC/MS (ESI) m/z : 427 ($[M+H]^+$), 1H -NMR (CD_3OD) δ 8,04 (1H, s), 7,80 (2H, s), 7,72 (1H, d, $J = 15,8Hz$), 6,56 (1H, d, $J = 15,6Hz$), 4,85 (2H), 3,61 (2H, t, $J = 8,5Hz$), 3,42 (2H, qt, $J = 7,2Hz$), 3,26 (2H), 1,75 (2H, m), 1,39 (9H, m, $J = 7,5Hz$), 0,93 (3H, t, $J = 7,0Hz$).

Ví dụ 95

Điều chế 3-[1-(2-dipropylamino-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (120)

Hợp chất (120) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 100%. LC/MS m/z : 331 ($[M+H]^+$). 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 0,86 (6H, d), 1,64 (4H, m), 3,09 (4H, m), 3,60 (2H, m), 4,76 (2H, m), 6,53 (1H, d), 7,55 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,75 (1H, m), 9,93 (1H, br s).

Ví dụ 96

Điều chế N-hydroxy-3-(1-{2-[isopropyl-(3-metyl-butyl)-amino]-etyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-acrylamit (121)

Hợp chất (121) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 98,7%; $t_R = 1,02$ phút. LC/MS (m/z): 358 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,88 (6H, d), 1,28 (6H, m), 1,59 (3H, m), 3,10 (3H, m), 3,68 (2H, m), 4,71 (2H, m), 6,50 (1H, d), 7,50 (2H, m), 7,59 (1H, m), 7,63 (1H, m), 8,52 (1H, m), 9,50 (1H, br s), 10,70 (1H, br s).

Ví dụ 97

Điều chế 3-(1-{2-[(3,3-dimetyl-butyl)-metyl-amino]-etyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (122)

Hợp chất (122) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 97,8%; $t_R = 0,93$ phút. LC/MS m/z : 345 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,84 (9H, s), 1,52 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,17 (2H, m), 3,68 (2H, m), 4,80 (2H, m), 6,58 (1H, d), 7,59 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,82 (1H, m), 10,10 (1H, br s).

Ví dụ 98

Điều chế 3-(1-{2-[(2-etyl-butyl)-metyl-amino]-etyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (123)

Hợp chất (123) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm là 97,7%; $t_R = 0,87$ phút. LC/MS m/z : 345 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,81 (6H, m), 1,29 (4H, m), 1,69 (1H, m), 2,89 (3H, s), 3,08 (2H, m), 3,59 (2H, m), 4,77 (2H, m), 6,53 (1H, d), 7,52 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,80 (1H, m), 9,54 (1H, br s).

Ví dụ 99

Điều chế 3-{1-[2-(3,3-dimetyl-butylamino)-etyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (126)

Hợp chất (126) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã

mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 100%; $t_R = 1,01$ phút. LC/MS m/z : 331 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,88 (9H, s), 1,44 (2H, m), 2,92 (2H, m), 3,50 (2H, m), 4,66 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,58 (2H, m), 7,82 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,74 (1H, m).

Ví dụ 100

Điều chế N-hydroxy-3-{1-[2-(metyl-pent-4-enyl-amino)-etyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylamit (127)

Hợp chất (127) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 100%; $t_R = 0,92$ phút. LC/MS m/z : 329 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 1,17 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,10 (2H, m), 3,65 (2H, m), 4,80 (2H, m), 5,03 (2H, m), 5,75 (1H, m), 6,57 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, m), 7,90 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,92 (1H, m), 10,29 (1H, br s).

Ví dụ 101

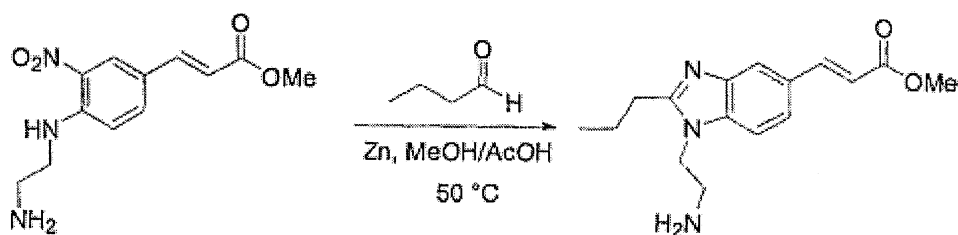
Điều chế 3-(1-{2-[(3,3-dimetyl-butyl)-propyl-amino]-etyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (128)

Hợp chất (128) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC là 99,0%; $t_R = 1,18$ phút. LC/MS m/z : 373 ($[M+H]^+$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0,88 (12H, m), 1,51 (2H, m), 1,64 (2H, m), 3,10 (4H, m), 3,63 (2H, m), 4,76 (2H, m), 6,54 (1H, d), 7,65 (2H, m), 7,80 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,83 (1H, 1H, m), 9,93 (1H, br s).

Ví dụ 102

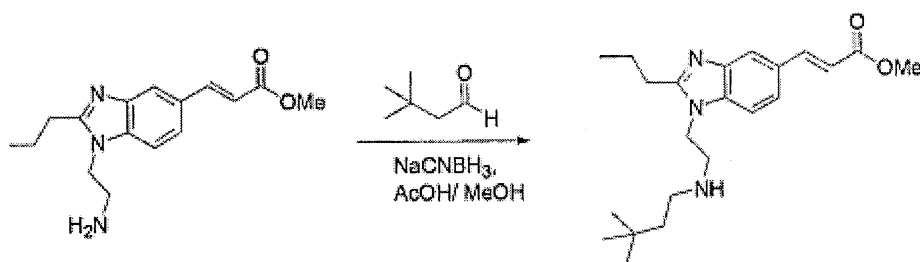
Điều chế 3-{1-[2-(3,3-dimetyl-butylamino)-etyl]-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (130)

Bước 1: Đóng vòng



Cho butyraldehyt (1,7ml, 18,9mmol), sau đó thêm bột kẽm (4,12g, 63mmol) vào hợp chất ban đầu (IIIa2, 3,34g, 12,6mmol) trong dung dịch chứa 20% AcOH trong MeOH (33ml, 0,2M). Hỗn hợp thu được được đun nóng đến 50°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Sự hoàn thành phản ứng được xác định bằng phương pháp HPLC và LC/MS. Dung dịch được làm bay hơi đến khô và sản phẩm thô được hoà tan bằng etyl axetat, sau đó thêm dung dịch natri cacbonat bão hoà trong nước cho đến khi đạt tới độ pH = 9 và hỗn hợp này được ly tâm ở tốc độ 9000 vòng/phút trong 10 phút. Chất lỏng được lắng gạn và chất rắn được rửa bằng etyl axetat (đã được làm đồng nhất bằng cách siêu âm). Chất lỏng được chiết bằng etyl axetat và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silic oxit, 3% MeOH trong DCM) để tạo ra metyl este của axit 3-[1-(2-amino-etyl)-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylic. Hiệu suất = 25%, LC/MS m/z: 288 ([M+H]⁺).

Bước 2: Amin hoá khử



Cho 3,3-dimetyl-butyaldehyt (0,524ml, 4,2mmol) vào metyl este của axit 3-[1-(2-amino-etyl)-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylic (1,2g, 4,2mmol) trong MeOH (40ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi thêm axit axetic (2ml) và natri xyanobohydrua (0,395g, 6,3mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút nữa. Dung môi được loại ra và phần cặn được hoà tan trong DCM, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước, nước và nước muối. Sau khi xử lý, lớp hữu cơ kết hợp được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (silic oxit, dung dịch MeOH 4% trong

DCM). LC/MS m/z: 372 ($[M+H]^+$).

Bước 3: Tạo ra axit hydroxamic

Hợp chất (130) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1 (Bước 4), bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp.

Muối TFA của hợp chất (130): Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 99,9%; LC/MS m/z: 373 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,89 (d, 1H, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,44 (d, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$), 6,44 (d, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$), 4,81 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,65 (t, 2H, $J = 6,4\text{Hz}$), 3,23 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,61 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,3\text{Hz}$), 0,96 (s, 9H). Muối dihydroclorua của hợp chất (130) được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 50, bước 4 và bước 5, bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 98,1%; LC/MS m/z: 373 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,89 (1H, br s), 9,77 (2H, b, $-\text{NH}_2^+$), 8,12 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,64 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 4,88 (2H, t, $J = 5,8\text{Hz}$), 3,41 (2H, m), 3,26 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,91 (2H, m), 1,90 (2H, đỉnh sáu, $J = 7,6\text{Hz}$), 1,56 (2H, m), 1,05 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 0,88 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 162,4; 155,9; 137,4 (CH); 132,8; 132,4; 131,8 (br); 124,6 (CH); 120,2 (CH); 113,2 (CH); 113,0 (CH); 44,9; 44,0; 41,1; 38,6; 29,4 (Cq); 28,9; 27,1; 19,9; 13,5.

Ví dụ 103

Điều chế 3-[1-[2-(3,3-dimetyl-butylamino)-etyl]-2-(2,2-dimetyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (131)

Hợp chất (131) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 102 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 92%; LC/MS m/z: 401 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,77 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,63 (d, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,55 (d, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$), 4,91 - 4,81 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, $J = 6,5\text{Hz}$), 3,13 - 3,08 (m, 4H), 1,63 - 1,58 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

Ví dụ 104

Điều chế 3-[1-{2-[bis-(3,3-dimetyl-butyl)-amino]-etyl}-2-(2,2-dimetyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (132)

Hợp chất (132) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 102 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 96%; LC/MS m/z: 485 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,80 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,72 (d, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,59 (d, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$), 5,00 (t, 2H, $J = 6,5\text{Hz}$), 3,67 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,13 - 3,08 (m, 2H), 1,68 - 1,64 (m, 4H), 1,14 (s, 9H), 0,96 (s, 18H).

Ví dụ 105

Điều chế 3-{1-[2-(2,2-dimetyl-propylamino)-etyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (133)

Hợp chất (133) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 99,9%; LC/MS m/z: 317 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,75 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,66 (d, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,53 (d, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$), 4,92 - 4,78 (m, 2H), 3,64 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,98 (s, 2H), 1,09 (s, 9H).

Ví dụ 106

Điều chế 3-(1-{2-[(2,2-dimetyl-propyl)-propyl-amino]-etyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (134)

Hợp chất (134) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 76 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 99,9%; LC/MS m/z: 359 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,78 (d, 1H, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,66 (d, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,56 (d, 1H, $J = 15,8\text{Hz}$), 4,99 - 4,97 (m, 2H), 3,74 (t, 2H, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,32 - 3,20 (m, 4H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,1\text{Hz}$).

Ví dụ 107

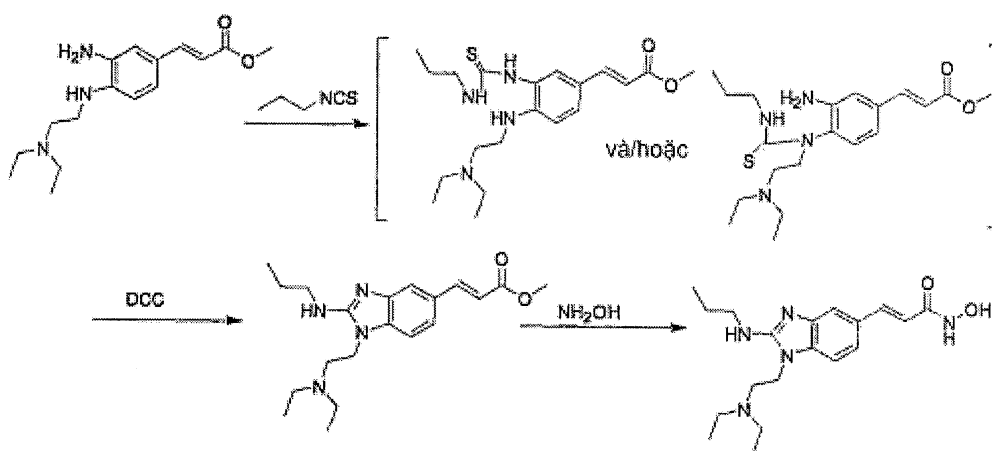
Điều chế 3-{1-[2-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-2-ethyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (135)

Hợp chất (135) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 102 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 94,3%; LC/MS m/z: 359 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,69 (d, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,54 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 9,8\text{Hz}$), 6,89 (d, 1H, $J = 16,1\text{Hz}$), 6,08 (d, 1H, $J = 15,7\text{Hz}$), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,20 - 3,19 (m, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 1,56 - 1,52 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,4\text{Hz}$), 0,81 (s, 9H).

Ví dụ 108

Điều chế 3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-propylamino-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (105)

Hợp chất (105) nêu ở đề mục này được điều chế theo sơ đồ điều chế dưới đây.



Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 100%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,97 (3H, t, $J = 7,32\text{Hz}$), 1,22 (6H, m), 1,68 (2H, m), 3,09-3,60 (10H, m), 6,47 (1H, d, $J = 15,80\text{Hz}$), 7,52-7,64 (4H, m), 9,03 (2H, br s), 10,10 (1H, s), 10,81 (1H, s).

Ví dụ 109

Điều chế 3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-propylamino-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (115)

Hợp chất (115) nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như phương pháp áp dụng cho hợp chất (105). Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC: 97%. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,97 (3H, t, $J = 7,28$), 1,15 (6H, s), 1,69 (2H, m, $J = 7,28\text{Hz}$), 2,89 (6H, s), 3,28 (2H, s), 3,42 (2H, m), 4,15 (2H, s), 6,47 (2H, d, $J = 15,80\text{Hz}$), 7,49-7,75 (4H, m), 8,94 (1H, br s), 9,42 (1H, br s), 10,81 (1H, br s), 13,44 (1H, br s).

Ví dụ 110

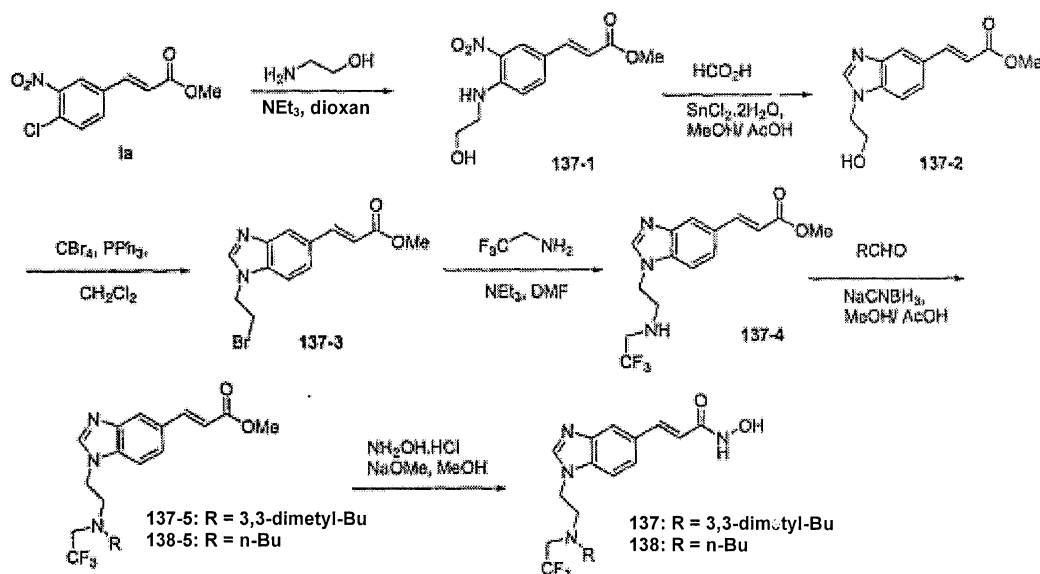
Điều chế 3-(1-{2-[(3,3-dimetyl-butyl)-metyl-amino]-etyl}-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (136)

Hợp chất (136) nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách cho 3-{1-[2-(3,3-dimetyl-butylamino)-etyl]-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit (130) phản ứng với formaldehyt (10 đương lượng) và NaBH_3CN (3 đương lượng) trong MeOH. Muối TFA của hợp chất (136): độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,8%; LC/MS (ESI) m/z : 387 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,85 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,84 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,52 (1H, d, $J = 15,5\text{Hz}$), 4,81 (2H, m), 3,62 (2H, giống br t), 3,20 (2H, m), 3,13 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,01 (3H, s), 1,93 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,10 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 0,93 (9H, s).

Ví dụ 111

Điều chế 3-(1-{2-[(3,3-dimetyl-butyl)-(2,2,2-triflo-etyl)-amino]-etyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (137)

Hợp chất (137) nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng muối TFA theo các phương pháp được mô tả dưới đây.



Bước 1

Cho 2-aminoethanol (2,2ml, 37mmol) và triethylamin (3,4ml, 25mmol) vào dung dịch chứa methyl este của axit 3-(4-clo-3-nitro-phenyl)-acrylic (Ia, 3g, 12mmol) trong dioxan (100ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 90°C trong 48 giờ để toàn bộ hợp chất ban đầu chuyển hoá hết thành sản phẩm. Dung môi được làm bay hơi để thu được hợp chất 137-1. Chất rắn thu được được rửa bằng nước (3 lần) và làm khô trên Na₂SO₄. Hiệu suất: 88%. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 98%, t_R = 2,4 phút. LC/MS m/z: 267 ([M+H]⁺).

Bước 2

Cho HCO₂H (0,226ml, 6mmol) và SnCl₂.2H₂O (0,982g, 3,7mmol) vào dung dịch chứa methyl este của axit 3-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-3-nitro-phenyl]-acrylic (137-1, 0,200g, 0,75mmol) trong MeOH (3,7ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Dung môi được loại ra và phần cặn được bazơ hoá, sau đó chiết bằng ethyl axetat. Sản phẩm thô chưa tinh chế được dùng cho bước phản ứng tiếp theo. LC/MS m/z: 247 ([M+H]⁺).

Bước 3

Cho PPh₃ (0,383g, 1,46mmol) và CBr₄ (0,485g, 1,46mmol) vào dung dịch

chứa hợp chất thô methyl este của axit 3-[1-(2-hydroxy-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylic (137-2, 0,120g, 0,49mmol) trong CH_2Cl_2 (3,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và sau đó rửa bằng nước (2 lần) và nước muối (1 lần), làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Hợp chất 137-3 được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế đảo pha. Hiệu suất: 80%. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%, $t_R = 1,2$ phút. LC/MS m/z: 309/311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 4

Cho 2,2,2-trifloetylamin (185 μl , 2,32mmol) và trietylamin (321 μl , 2,32mmol) vào dung dịch chứa methyl este của axit 3-[1-(2-bromo-etyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylic (137-3, 72mg, 0,23mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (2,5ml) trong lọ nhỏ có dung tích 4ml. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Etyl axetat và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Sau đó, lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (1 lần) và nước muối (1 lần). Sản phẩm thô chưa tinh chế được dùng cho bước phản ứng tiếp theo. LC/MS m/z: 328 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 5

Hoà tan hợp chất thô methyl este của axit 3-{1-[2-(2,2,2-trifloetylamin)etyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylic (137-4) trong MeOH (2ml) và AcOH (0,5ml). Sau đó, bổ sung 3,3-dimetylbutyraldehyt (42 μl , 0,336mmol) và khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ trước khi thêm NaCNBH_3 (21mg, 0,336mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Dung môi được loại ra và phần cặn lại được hoà tan trong CH_2Cl_2 và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà (2 lần), nước (2 lần) và nước muối (1 lần). Thu được hợp chất 137-5 thô: LC/MS m/z: 412 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

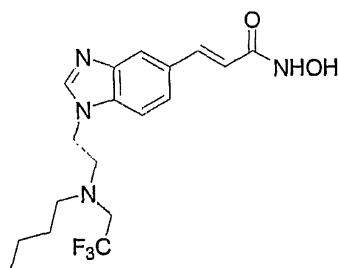
Bước 6

Hợp chất thô 137-5 được chuyển hoá thành hợp chất (137) nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 1. Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%, $t_R = 2,4$ phút.

LC/MS m/z: 413 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0,79 (9H, s), 1,04 - 1,08 (2H, m), 2,60 - 2,64 (2H, m), 3,11 (2H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 3,20 (2H, q, $J = 9,7\text{Hz}$), 4,54 (2H, t, $J = 5,3\text{Hz}$), 6,61 (1H, d, $J = 15,7\text{Hz}$), 7,74 (1H, d, $J = 15,7\text{Hz}$), 7,85 - 7,96 (2H, m), 7,99 (1H, s), 9,11 (1H, s).

Ví dụ 112

Điều chế 3-(1-{2-[butyl-(2,2,2-triflo-etyl)-amino]-etyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (138)

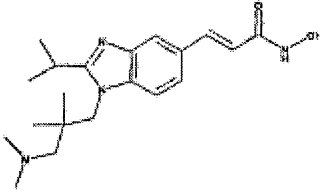
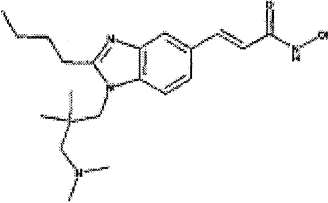
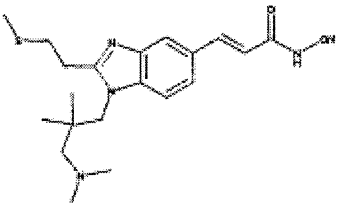
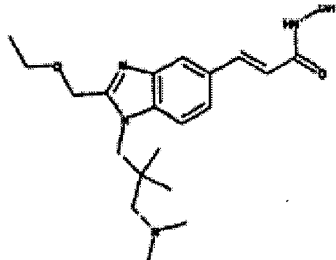
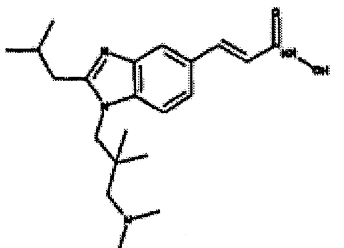
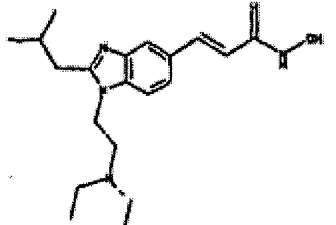


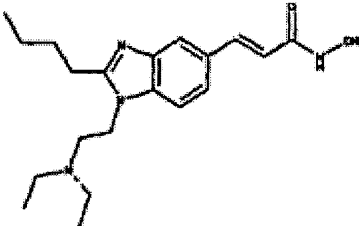
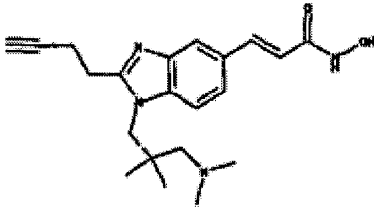
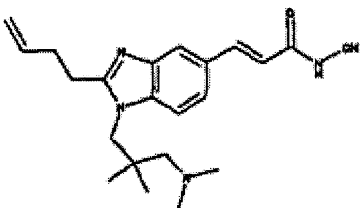
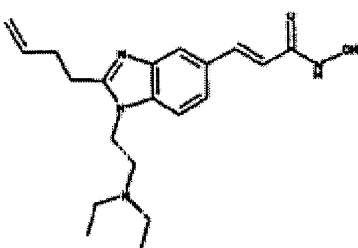
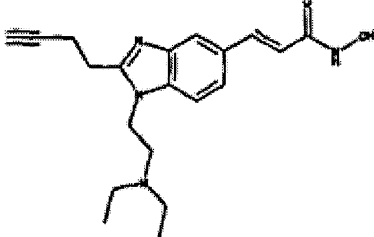
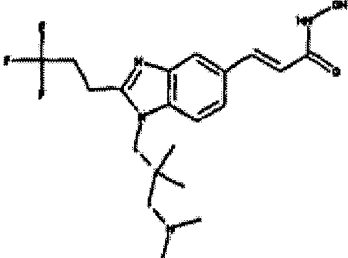
Hợp chất (138) nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp đã mô tả trong ví dụ 111 bằng cách sử dụng hợp chất ban đầu thích hợp.

Độ tinh khiết xác định bằng phương pháp HPLC ở bước sóng 254nm: 99,9%, $t_R = 2,8$ phút. LC/MS m/z: 385 ($[M+H]^+$). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0,79 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,15 - 1,24 (4H, m), 2,64 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,12 (2H, t, $J = 5,5\text{Hz}$), 3,20 (2H, q, $J = 9,7\text{Hz}$), 4,55 (2H, t, $J = 5,4\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J = 15,7\text{Hz}$), 7,74 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 7,83 - 7,92 (2H, m), 7,98 (1H, s), 9,07 (1H, s).

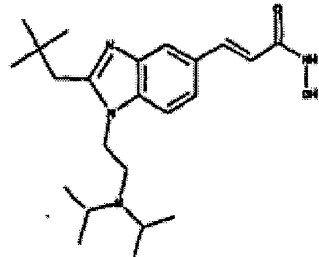
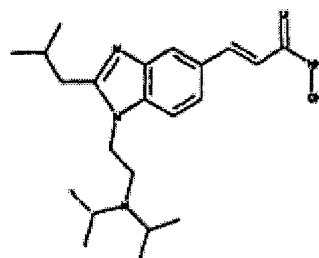
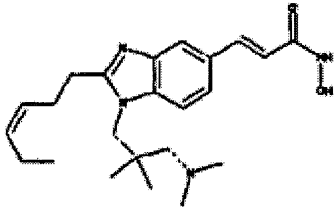
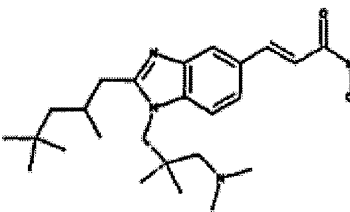
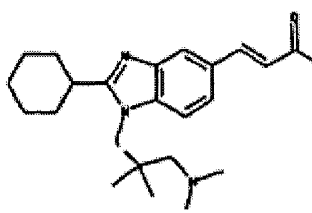
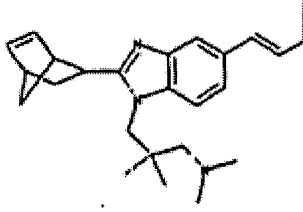
Các hợp chất sau đây là ví dụ tiêu biểu cho hợp chất được điều chế bằng các phương pháp được mô tả hoặc tương tự như các phương pháp được mô tả trong các ví dụ từ ví dụ 1 đến ví dụ 112 trên đây:

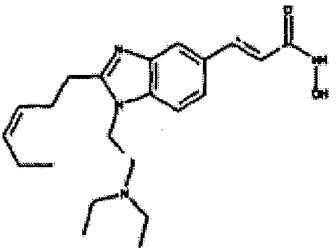
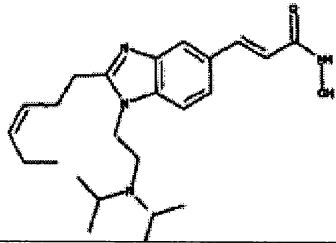
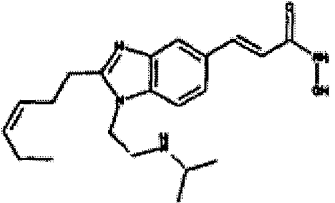
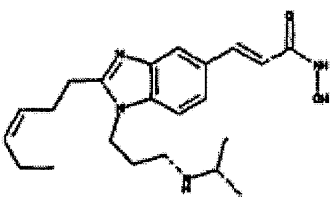
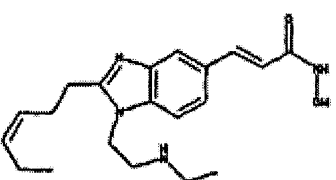
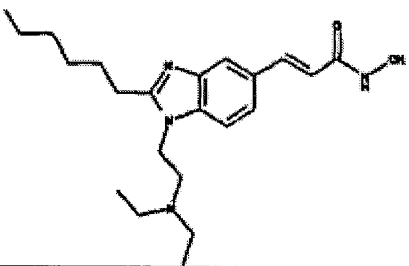
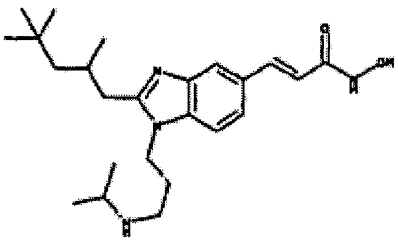
Hợp chất	Cấu trúc	m/z $[M+H]^+$	Tên hợp chất
1		387	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

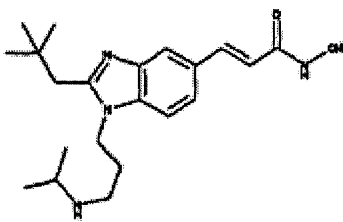
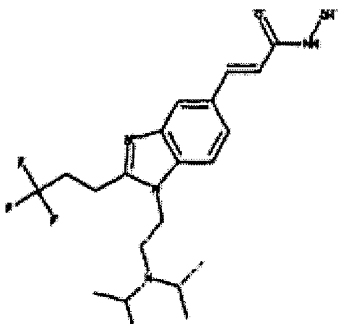
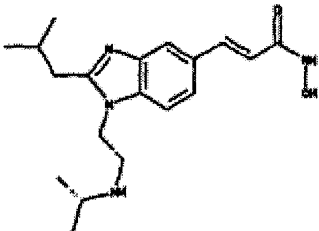
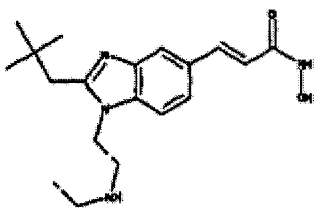
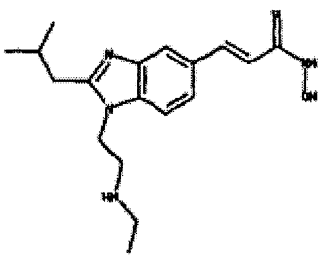
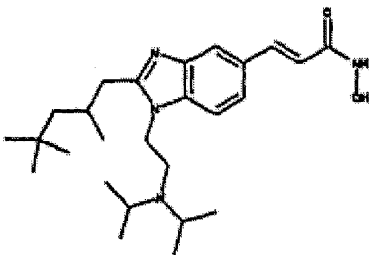
2		359	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-isopropyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
3		373	3-[2-butyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
4		391	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2-methyl-sulfanyl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
5		375	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-etoxy-methyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
6		373	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
7		359	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

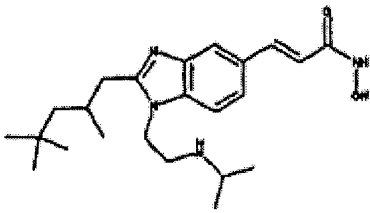
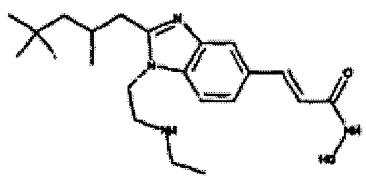
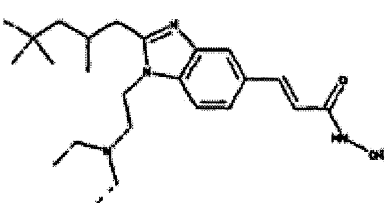
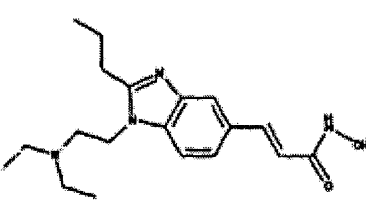
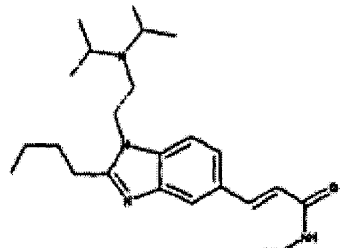
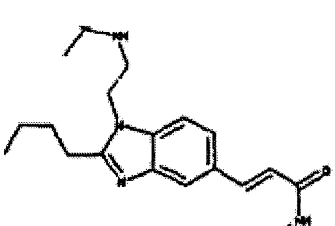
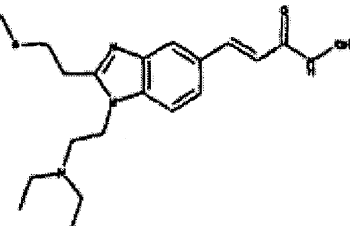
8		359	3-[2-butyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
9		369	3-[2-but-3-ynyl-1-(3-dimethyl-amino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
10		371	3-[2-but-3-enyl-1-(3-dimethyl-amino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
11		357	3-[2-but-3-enyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
12		355	3-[2-but-3-ynyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
13		413	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

14		399	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
15		361	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-ethoxymethyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
16		331	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-methyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
17		373	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
18		399	N-hydroxy-3-[1-(3-isopropyl-amino-propyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit
19		359	3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

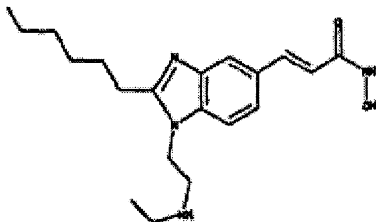
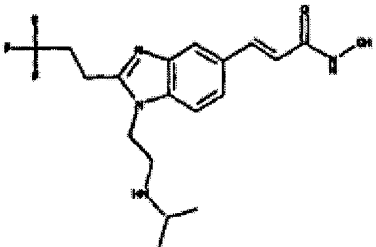
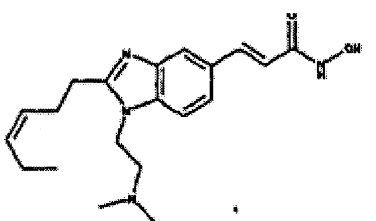
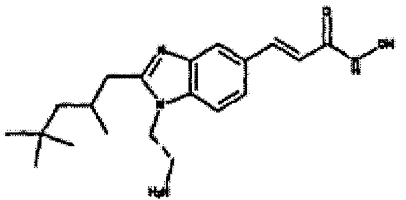
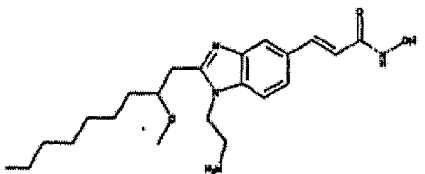
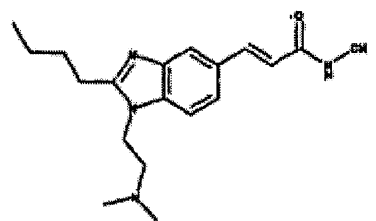
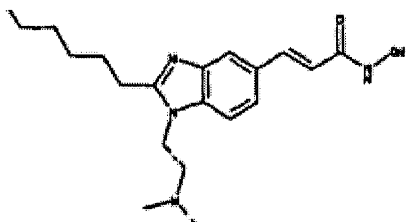
20		401	3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
21		387	3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
22		399	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
23		429	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
24		399	3-[2-cyclohexyl-1-(3-dimethyl-amino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
25		409	3-[2-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

26		385	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
27		413	3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
28		371	3-[2-hex-3-enyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
29		385	3-[2-hex-3-enyl-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
30		357	3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
31		387	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
32		415	N-hydroxy-3-[1-(3-isopropylamino-propyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit

33		373	3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
34		427	3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
35		345	N-hydroxy-3-[2-isobutyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit
36		345	3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
37		331	3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
38		443	3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

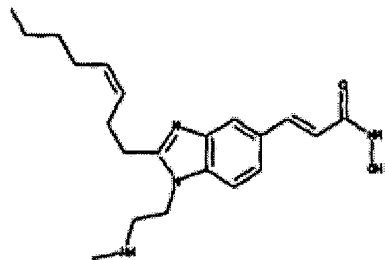
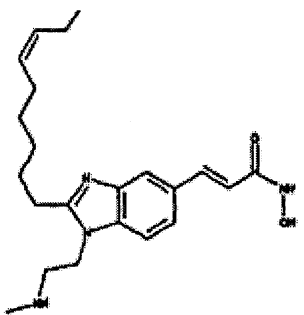
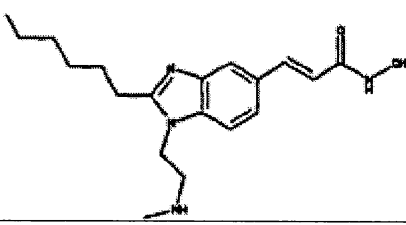
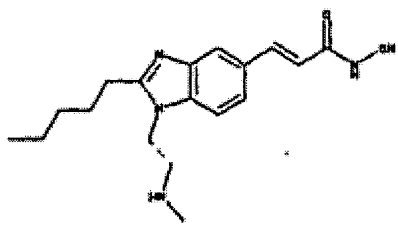
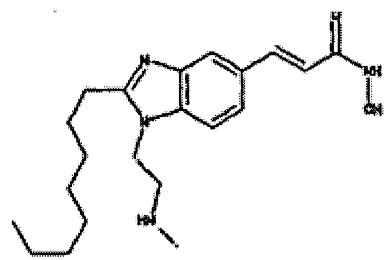
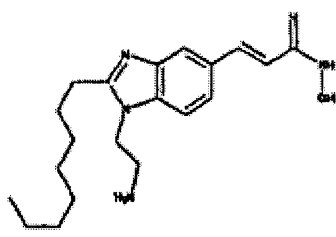
39		401	N-hydroxy-3-[1-(2-isopropyl-amino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit
40		387	3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
41		415	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
42		345	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
43		387	3-[2-butyl-1-(2-diisopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
44		331	3-[2-butyl-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
45		377	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

46		345	3-[2-butyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
47		359	3-[2-butyl-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
48		433	3-[1-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-2-butyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
49		329	3-[2-but-3-enyl-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
50		373	3-[2-hexyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
51		387	3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

52		359	3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
53		385	N-hydroxy-3-[1-(2-isopropyl-amino-ethyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit
54		357	3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
55		359	3-[1-(2-amino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
56		403	3-[1-(2-amino-ethyl)-2-(2-metoxynonyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
57		331	3-[2-butyl-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
58		359	3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

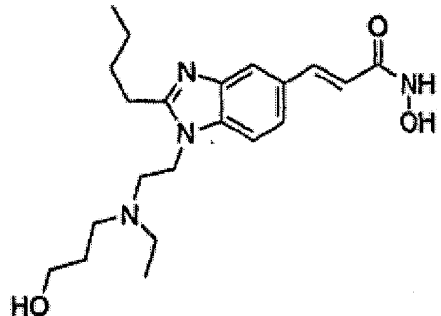
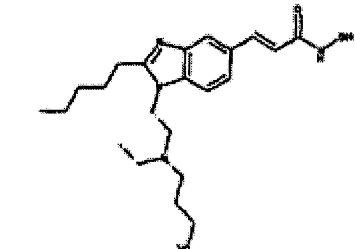
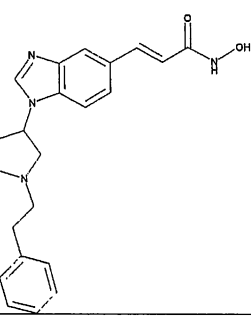
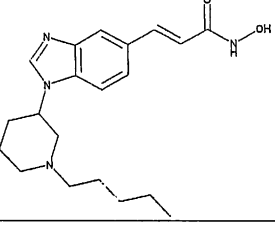
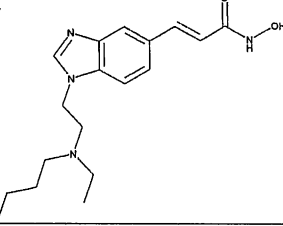
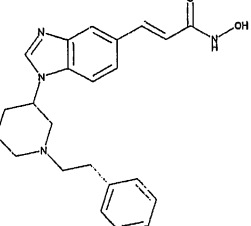
59		444	N-{2-[1-(2-diethylamino-ethyl)-5-(2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-ethyl}-3,3-dimethyl-butylamit
60		430	3-{1-(2-diethylamino-ethyl)-2-[2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
61		416	3-{1-(2-diethylamino-ethyl)-2-[(2,2-dimethyl-propionylamino)-methyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
62		402	N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-5-(2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl]-butylamit
63		359	3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-(3,3-dimethyl-butyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
64		359	3-[2-(3,3-dimethyl-butyl)-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

65		345	3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
66		357	3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
67		396	N-hydroxy-3-[1-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-acrylamit
68		345	3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
69		329	3-(2-butyl-1-pyrrolidin-3-yl-1H-benzimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
70		343	3-(2-butyl-1-piperidin-4-yl-1H-benzimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
71		359	N-hydroxy-3-[1-(2-isopropyl-amino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzimidazol-5-yl]-acrylamit

72		385	N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-non-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit
73		385	N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-non-6-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit
74		345	3-[2-hexyl-1-(2-methylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
75		331	N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit
76		373	N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-octyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit
77		359	3-[1-(2-amino-ethyl)-2-octyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

78		359	3-{2-butyl-1-[2-(isopropyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
79		359	3-{1-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethyl]-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
80		357	3-(2-hexyl-1-pyrrolidin-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
81		343	3-[2-butyl-1-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
82		371	3-(2-butyl-1-piperidin-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
83		343	3-(2-hexyl-1-piperidin-3-yl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
84		403	3-(1-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-ethyl}-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit

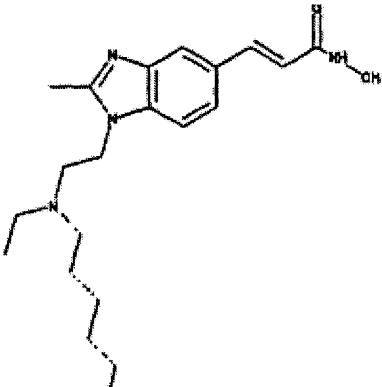
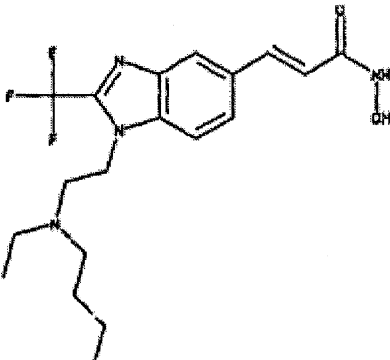
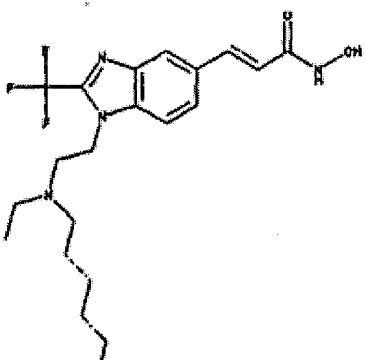
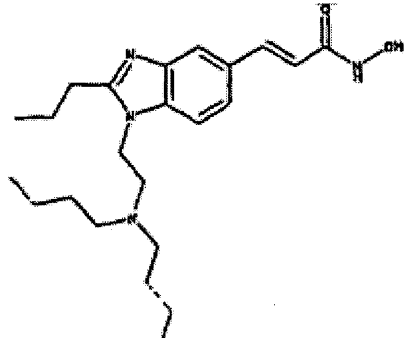
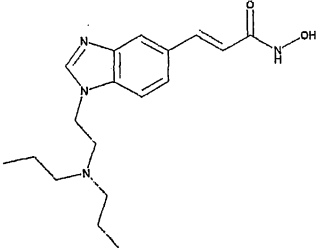
85		345	3-{2-butyl-1-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
86		371	N-hydroxy-3-[1-(1-methyl-piperidin-3-yl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit
87		359	3-{1-[2-(ethyl-hexyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
88		345	3-{1-[2-(ethyl-pentyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
89		373	3-{1-[2-(ethyl-heptyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
90		415	3-{2-hexyl-1-[1-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-3-yl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit

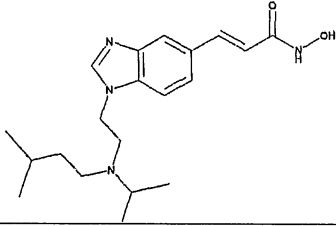
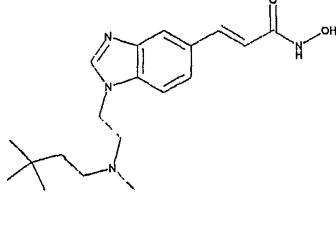
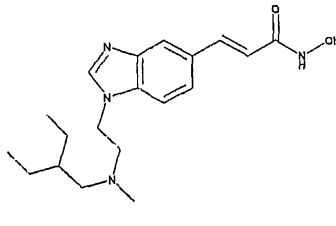
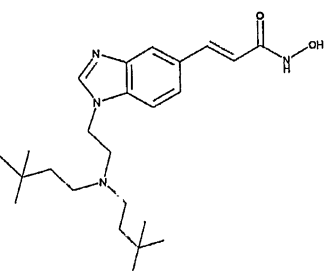
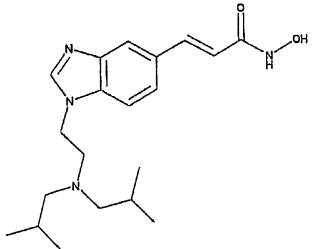
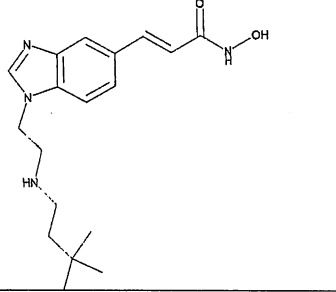
91		389	3-(2-butyl-1-{2-[ethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
92		403	3-(1-{2-[ethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-ethyl}-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
93		377	(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-phenethylpyrrolidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit
94		357	(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-pentylpiperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit
95		331	3-{1-[2-(butyl-ethyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
96		391	(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-phenethylpiperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit

97		405	(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-(3-phenylpropyl)piperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit
98		391	(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit
99		357	3-{1-[1-(3,3-dimethyl-butyl)-pyrrolidin-3-yl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
100		303	(E)-3-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
101		384	3-[2-(4-cyano-butyl)-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
102		343	(E)-3-(1-(1-butylpiperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit

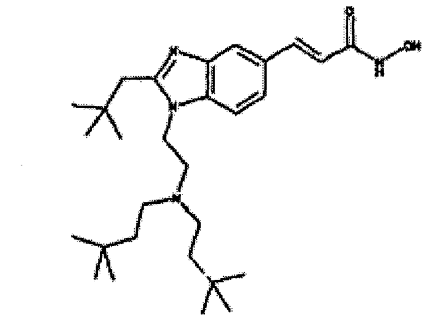
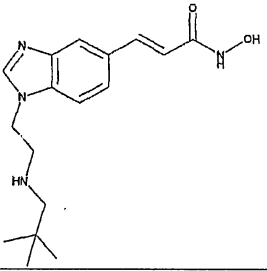
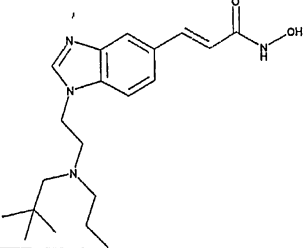
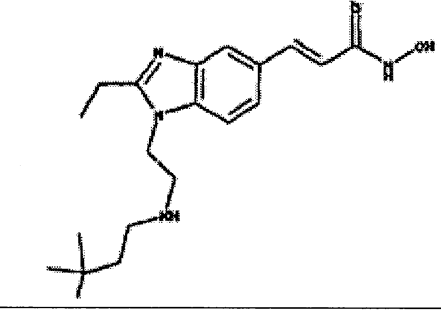
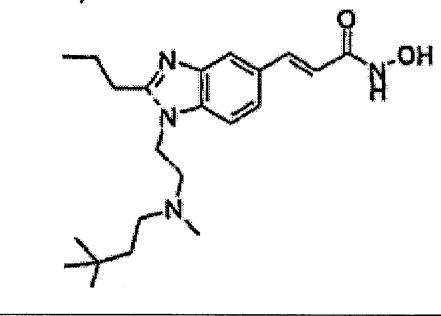
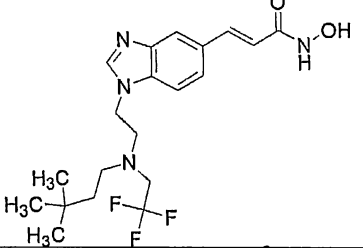
103		355	(E)-N-hydroxy-3-(1-(1-(pent-4-enyl)piperidin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit
104		371	(E)-3-(1-(1-(3,3-dimethylbutyl)piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
105		360	3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-propylamino-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
107		331	(E)-N-hydroxy-3-(1-(2-(isopropyl(propyl)amino)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit
108		345	3-{1-[2-(butyl-isopropyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
109		359	N-hydroxy-3-{1-[2-(isopropyl-pentyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylamit

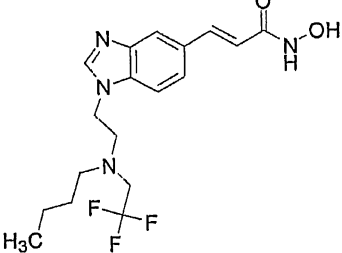
110		398	3-[2-(5-cyano-pentyl)-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
111		359	3-(1-{2-[(3,3-dimethyl-butyl)-ethyl-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
112		317	3-{1-[2-(ethyl-propyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
113		373	N-hydroxy-3-(1-{2-[isopropyl-(2-methyl-pentyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-acrylamit
114		399	(E)-N-hydroxy-3-(1-(2-(isopropyl(4,4,4-triflobutyl)-amino)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)acrylamit
115		374	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-propylamino-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

116		373	3-{1-[2-(ethyl-hexyl-amino)-ethyl]-2-methyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
117		399	3-{1-[2-(butyl-ethyl-amino)-ethyl]-2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
118		427	3-{1-[2-(ethyl-hexyl-amino)-ethyl]-2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
119		401	(E)-3-(1-(2-(dibutylamino)ethyl)-2-propyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
120		331	3-[1-(2-dipropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

121		359	N-hydroxy-3-(1-{2-[isopropyl-(3-methyl-butyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-acrylamit
122		345	3-(1-{2-[(3,3-dimethyl-butyl)-methyl-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
123		345	3-(1-{2-[(2-ethyl-butyl)-methyl-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
124		415	(E)-3-(1-(2-(bis(3,3-dimethyl-butyl)amino)ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
125		359	(E)-3-(1-(2-(diisobutylamino)-ethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
126		331	3-{1-[2-(3,3-dimethyl-butyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit

127		329	N-hydroxy-3-{1-[2-(methyl-pent-4-enyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-acrylamit
128		373	3-(1-{2-[(3,3-dimethyl-butyl)-propyl-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
129		363	3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-methylsulfanyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
130		373	3-{1-[2-(3,3-dimethyl-butyl-amino)-ethyl]-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
131		401	3-[1-[2-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit

132		485	3-[1-{2-[bis-(3,3-dimethyl-butyl)-amino]-ethyl}-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit
133		317	3-{1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
134		359	3-(1-{2-[(2,2-dimethyl-propyl)-propyl-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
135		359	3-{1-[2-(3,3-dimethyl-butyl-amino)-ethyl]-2-ethyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit
136		387	3-(1-{2-[(3,3-dimethyl-butyl)-methyl-amino]-ethyl}-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit
137		413	3-(1-{2-[(3,3-dimethyl-butyl)-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit

138		385	3-(1-{2-[butyl-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amino]-ethyl}-1H-benzimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamide
-----	---	-----	---

Thử nghiệm sinh học và enzym

Biểu hiện và tinh chế protein GST-HDAC1 tái tổ hợp

Thư viện cADN của người được chuẩn bị bằng cách sử dụng các tế bào SW620 đã nuôi cấy. Phần nhân lên của vùng mã hoá HDAC1 người từ thư viện cADN này được tách dòng riêng vào vector pDEST20 biểu hiện trên baculovirus (GATEWAY Cloning Technology, Invitrogen Pte Ltd). Cấu trúc pDEST20-HDAC1 được xác nhận bằng chuỗi ADN. Baculovirus tái tổ hợp được chuẩn bị bằng cách sử dụng phương pháp Bac-To-Bac theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Invitrogen Pte Ltd). Độ chuẩn baculovirus được xác định bằng thử nghiệm tạo mảng là khoảng 10^8 PFU/ml.

Bước biểu hiện GST-HDAC1 được thực hiện bằng cách gây nhiễm các tế bào SF9 (Invitrogen Pte Ltd) bằng pDEST20-HDAC1 baculovirus ở mức MOI=1 trong 48 giờ. Dịch tan tế bào được ủ với hạt Glutathion Sepharosa 4B đã được làm cân bằng trước (Amersham) ở nhiệt độ 4°C trong 2 giờ. Các hạt này được rửa ba lần bằng dung dịch đệm PBS. Protein GST-HDAC1 được rửa giải bằng dung dịch đệm rửa giải chứa 50mM Tris, độ pH = 8,0, 150mM NaCl, 1% Triton X-100 và 10mM hoặc 20mM Glutathion đã khử. Protein GST-HDAC1 đã tinh chế được thẩm tích bằng dung dịch đệm bảo quản HDAC chứa 10mM Tris, độ pH = 7,5, 100mM NaCl và 3mM MgCl_2 . 20% glycerol được bổ sung vào protein GST-HDAC1 đã tinh chế trước khi bảo quản ở nhiệt độ -80°C .

Thử nghiệm HDAC in vitro để xác định IC_{50}

Thử nghiệm này được tiến hành trên đĩa 96 lỗ và thử nghiệm xác định hoạt tính HDAC dựa vào chất huỳnh quang BIOMOL được áp dụng. Hỗn hợp phản ứng bao gồm dung dịch đệm thử nghiệm chứa 25mM Tris có độ pH = 7,5, 137mM

NaCl, 2,7mM KCl, 1mM MgCl₂, 1mg/ml BSA, các hợp chất thử nghiệm, nồng độ enzym HDAC1 thích hợp, 500μM cơ chất thông dụng Flur de lys cho enzym HDAC1 và sau đó ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất hiện màu Flur de lys được đưa vào và hỗn hợp phản ứng này được ủ trong 10 phút. Trong một thời gian ngắn, phản ứng khử axetyl của cơ chất làm cho nó nhạy với chất hiện ảnh, để tạo ra một nhóm huỳnh quang. Nhóm huỳnh quang này được kích thích bằng ánh sáng có bước sóng 360nm và thu được ánh sáng phát xạ (460nm) trên thiết bị đo huỳnh quang trên đĩa (hệ thống dò Tecan Ultra Microplate, Tecan Group Ltd.).

Phần mềm phân tích Prism 4.0 (GraphPad Software Inc.) được sử dụng để tìm ra giá trị IC₅₀ từ các số liệu. IC₅₀ là nồng độ hợp chất cần thiết để ức chế 50% hoạt tính enzym HDAC.

Tác dụng ức chế enzym HDAC của những hợp chất tiêu biểu được thể hiện trong Bảng 1 (đơn vị đo là micromol).

Bảng 1. Giá trị IC₅₀ thể hiện hoạt tính enzym HDAC1 (đơn vị đo là micromol)

Hợp chất	IC ₅₀ (μM)	Hợp chất	IC ₅₀ (μM)	Hợp chất	IC ₅₀ (μM)
1	0,042	47	0,21	93	0,23
2	0,38	48	0,43	94	0,064
3	0,15	49	0,11	95	0,052
4	0,12	50	0,036	96	0,080
5	0,17	51	0,066	97	0,10
6	0,18	52	0,025	98	0,32
7	0,091	53	0,10	99	0,12
8	0,052	54	0,048	100	0,19
9	0,21	55	0,037	101	0,08
10	0,14	56	0,029	102	0,54
11	0,070	57	0,090	103	0,10
12	0,064	58	0,030	104	0,41
13	0,42	59	0,077	105	0,13
14	0,077	60	0,10	107	0,074
15	0,085	61	0,070	108	0,043

17	0,13	62	0,054	109	0,048
19	0,064	63	0,051	110	0,044
20	0,26	64	0,10	111	0,029
21	0,38	65	0,078	112	0,12
22	0,064	66	0,34	113	0,016
23	0,045	68	0,034	114	0,063
24	0,51	70	0,068	116	0,10
25	0,23	71	0,040	117	0,19
26	0,040	72	0,017	118	0,48
27	0,23	73	0,026	119	0,18
28	0,021	74	0,028	120	0,11
29	0,13	75	0,050	121	0,079
30	0,021	76	0,018	122	0,037
31	0,045	77	0,026	123	0,027
32	0,060	78	0,044	124	0,085
33	0,23	79	0,040	125	0,16
34	0,88	80	0,040	126	0,042
35	0,082	81	0,12	127	0,078
36	0,096	82	0,10	128	0,031
37	0,091	83	0,19	129	0,77
38	0,56	84	0,063	130	0,036
39	0,024	85	0,11	131	0,066
40	0,027	86	0,16	133	0,072
41	0,062	87	0,10	134	0,22
42	0,15	88	0,047	135	0,074
43	0,33	89	0,080	136	0,053
44	0,054	90	0,51	137	0,093
45	0,053	91	0,060	138	0,10
46	0,049	92	0,050		

Thử nghiệm tăng sinh tế bào để xác định giá trị GI₅₀

Dòng tế bào ung thư đại tràng (Colo205, HCT116), dòng tế bào ung thư

buồng trứng (A2780), dòng tế bào ung thư gan (HEP3B), dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt (PC3) của người thu được từ ATCC hoặc ECACC. Tế bào Colo205 được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 chứa 2mM L-Glutamin, 5% FBS, 1,0mM Na Pyruvat, 1U/ml penixilin và 1µg streptomycin. Tế bào HCT116 được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 McCoy chứa 2mM L-Glutamin, 5% FBS, 1U/ml penixilin và 1µg streptomycin. Tế bào A2780 được nuôi cấy trong môi trường RPMI 1640 chứa 2mM L-Glutamin, 5% FBS, 1U/ml penixilin và 1µg streptomycin. Tế bào HEP3B được nuôi cấy trong môi trường EMEM chứa 2mM L-glutamin, 5% FBS, 1% axit amin không thiết yếu, 1mM Na Pyruvat, 1U/ml penixilin và 1µg streptomycin. Tế bào PC3 được nuôi cấy trong môi trường F12K, 2mM L-glutamin, 5% FBS, 1U/ml penixilin và 1µg streptomycin. Các tế bào PC3, Colo205 và HCT116 được cấy vào đĩa 96 lỗ lần lượt với mật độ là 1000, 5000 và 6000 tế bào/lỗ. Các tế bào A2780 và HEP3B được cấy vào đĩa 96 lỗ với mật độ tương ứng là 4000 tế bào/lỗ. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂, trong 24 giờ. Các tế bào được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong thời gian 96 giờ. Sự sinh trưởng tế bào được theo dõi bằng thử nghiệm tăng sinh tế bào CyQUANT® (Invitrogen Pte Ltd). Đường cong đáp ứng liều được thiết lập để xác định GI₅₀ của các hợp chất này bằng cách sử dụng chương trình XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA). GI₅₀ là nồng độ hợp chất cần thiết để ức chế 50% sự sinh trưởng tế bào.

Kết quả xác định hoạt tính ức chế tế bào hoặc ức chế sự sinh trưởng tế bào của các hợp chất đại diện được thể hiện trong Bảng 2 và Bảng 3. Dữ liệu này cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào u.

Bảng 2. Hoạt tính ức chế tế bào hoặc ức chế sự sinh trưởng ở tế bào Colo205
(đơn vị đo là micromol)

Hợp chất	GI ₅₀ (µM)	Hợp chất	GI ₅₀ (µM)	Hợp chất	GI ₅₀ (µM)
1	0,50	47	3,6	93	2,14
2	2,12	48	0,78	94	0,60
3	2,22	49	1,75	95	0,57

4	2,62	50	0,17	96	0,70
5	2,58	51	0,26	97	0,67
6	2,69	52	0,21	99	1,89
7	0,81	53	1,05	100	2,25
8	0,56	54	0,46	101	2,44
9	1,87	55	0,91	102	2,08
10	1,77	56	0,90	103	0,48
11	0,48	57	0,65	104	1,99
12	0,51	58	0,38	105	1,77
13	5,5	59	2,28	107	0,63
14	0,63	60	2,48	108	0,44
15	1,50	61	1,32	109	0,49
17	1,19	62	2,60	110	1,74
19	0,53	63	0,54	111	0,21
20	2,66	64	0,73	112	0,88
21	2,51	65	0,56	113	0,61
22	0,75	66	8,8	114	0,72
23	0,19	68	0,52	116	0,70
24	2,99	70	7,0	117	1,80
25	2,38	71	0,24	118	1,88
26	0,37	72	0,16	119	0,77
27	1,42	73	0,23	120	0,49
28	0,18	74	0,55	121	0,49
29	1,92	75	1,20	122	0,15
30	0,31	76	0,29	123	0,15
31	0,42	77	0,67	124	0,54
32	0,74	78	0,54	125	0,68
33	2,11	79	0,45	126	0,42
34	4,4	80	1,37	127	0,34
35	0,66	81	1,00	128	0,14
36	0,86	82	1,23	129	3,9
37	1,09	83	4,9	130	0,15

38	1,94	84	1,03	131	0,33
39	0,23	85	1,52	133	0,56
40	0,16	86	2,08	134	2,30
41	0,92	87	1,07	135	0,26
42	0,98	88	0,55	136	0,39
43	1,86	89	0,87	137	1,97
44	0,87	90	8,1	138	1,96
45	0,54	91	2,40		
46	0,48	92	1,82		

Bảng 3. Hoạt tính ức chế tế bào hoặc ức chế sự sinh trưởng tế bào ở các dòng tế bào ung thư khác nhau

Hợp chất	Dòng tế bào			
	HCT116	A2780	PC3	HEP3B
1	++	+++	+++	++
7	+	+	++	
8	++	++	+++	+
22	+	+++	+++	
23	++	+++	+++	
30	++	+++	+++	
40	+++	+++	+++	
44	+	++	+++	
46	+++	+++	+++	++
50	+++	+++	+++	
52	+++	+++	+++	
58	+++	+++	+++	+++
71	+++	+++	+++	
111				+++
130	+++	+++	+++	

(“+++”: $GI_{50} < 0,5\mu M$, “++”: GI_{50} nằm trong khoảng từ 0,5 đến $1,0\mu M$, “+”: GI_{50} nằm trong khoảng từ $1,0\mu M$ đến $5,0\mu M$).

Thử nghiệm axetyl hoá histon H3

Dấu hiệu để xác nhận sự ức chế histon deaxetylaza (HDAC) là sự gia tăng mức độ axetyl hoá histon. Sự axetyl hoá histon, bao gồm H3, H4 và H2A, có thể được phát hiện dựa vào kỹ thuật thấm miễn dịch (thấm western). Tế bào Colo205, khoảng 5×10^5 tế bào, được cấy vào môi trường nêu trên, nuôi cấy trong 24 giờ và sau đó xử lý bằng chất ức chế HDAC và chất đối chứng dương ở nồng độ cuối là $10 \mu\text{M}$. Sau 24 giờ, các tế bào được thu hoạch và phân giải theo hướng dẫn trong kit phân giải tế bào động vật có vú Sigma. Nồng độ protein được định lượng bằng cách sử dụng phương pháp BCA (Sigma Pte Ltd). Dịch tan protein được tách ra bằng cách sử dụng gel 4-12% bis-tris SDS-PAGE (Invitrogen Pte Ltd) và chuyển lên màng PVDF (BioRad Pte Ltd). Màng được dò bằng cách sử dụng kháng thể sơ cấp đặc hiệu với histon được axetyl hoá H3 (Upstate Pte Ltd). Kháng thể phát hiện, kháng thể dê kháng thể liên kết với HRP được sử dụng theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Pierce Pte Ltd). Sau khi loại kháng thể phát hiện ra khỏi màng, cơ chất phát quang hoá học cải tiến để phát hiện HRP (Pierce Pte Ltd) được đưa vào màng. Sau khi loại cơ chất, màng được tiếp xúc với phim X-quang (Kodak) trong khoảng thời gian từ 1 giây đến 20 phút. Phim X-quang được hiện ảnh bằng cách sử dụng thiết bị xử lý phim X-quang. Mật độ của mỗi băng quan sát thấy trên phim đã hiện ảnh có thể được phân tích định lượng bằng cách sử dụng phần mềm UVP Bioimaging (UVP, Inc, Upland, CA). Các giá trị này được chuẩn hoá theo mật độ actin trong các mẫu tương ứng để biết được mức độ biểu hiện của protein này.

Các kết quả thử nghiệm thấm miễn dịch sử dụng kháng thể histon được axetyl hoá H3 được thể hiện trong Bảng 4 đối với các hợp chất đại diện theo sáng chế.

Bảng 4

Hợp chất	Hoạt tính axetyl hoá histon (Histon-3)	Hợp chất	Hoạt tính axetyl hoá histon (Histon-3)	Hợp chất	Hoạt tính axetyl hoá histon (Histon-3)
1	có hoạt tính	30	có hoạt tính	49	có hoạt tính
2	có hoạt tính	32	có hoạt tính	50	có hoạt tính
3	có hoạt tính	35	có hoạt tính	52	có hoạt tính
7	có hoạt tính	36	có hoạt tính	55	có hoạt tính
8	có hoạt tính	37	có hoạt tính	58	có hoạt tính
11	có hoạt tính	39	có hoạt tính	63	có hoạt tính
12	có hoạt tính	40	có hoạt tính	65	có hoạt tính
14	có hoạt tính	41	có hoạt tính	68	có hoạt tính
17	có hoạt tính	42	có hoạt tính	71	có hoạt tính
19	có hoạt tính	44	có hoạt tính	74	có hoạt tính
22	có hoạt tính	45	có hoạt tính	130	có hoạt tính
26	có hoạt tính	46	có hoạt tính		
28	có hoạt tính	48	có hoạt tính		

Các dữ liệu này chứng tỏ rằng các hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế histon deaxetylaza, nhờ đó tạo ra sự tích tụ histon được axetyl hoá như H3.

Phương pháp xác định độ ổn định của vi thể

Phương pháp xác định độ ổn định chuyển hoá in vitro trong vi thể gan giúp cho việc dự đoán khả năng thanh thải in vivo ở gan và độ ổn định của hợp chất đối với các phản ứng biến đổi sinh học pha I qua trung gian là isozym P450.

Vi thể gan người là sản phẩm của BD Gentest (BD BioSciences). Các dung dịch ủ chứa hợp chất thử nghiệm (5µM) hoặc hợp chất đối chứng (Verapamil), hệ dung dịch tạo NADPH A (25mM NADP⁺, 66mM glucoza-6-phosphat, dung dịch MgCl₂ 66mM trong H₂O), hệ dung dịch tạo NADPH B (40U/ml glucoza-6-phosphat dehydrogenaza trong dung dịch natri xitrat 5mM) và 1,0mg/ml protein vi thể tương ứng trong 100mM dung dịch đệm kali phosphat (độ pH = 7,4). Các mẫu

được ủ trong thời gian 0, 5, 15, 30, 45, 60 phút. Dừng phản ứng bằng hỗn hợp gồm 80% axetonitril và 20% DMSO đã được làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, các mẫu này được ly tâm ở nhiệt độ 4°C trong 15 phút với tốc độ 2000 vòng/phút. 100µl dịch nổi được chuyển sang đĩa LC/MS để phân tích. Trước khi phân tích định lượng, hợp chất được điều chỉnh trên thiết bị LC/MS để đạt được điều kiện MS tối ưu. Phương pháp sắc ký lỏng được thực hiện trên cột Luna C18 (Phenomenex U.S.A, Torrance, CA) (2×50mm, 5 µM). Tỷ lệ % hợp chất còn lại (dựa vào diện tích dưới đường cong) tại mỗi thời điểm được tính so với thời điểm 0 phút. Vẽ đường cong thể hiện tỷ lệ % hợp chất còn lại theo thời gian (phút) và sử dụng chương trình phần mềm Prism để tìm ra giá trị $t_{1/2}$. Các giá trị này được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Hợp chất	$t_{1/2}$ (phút)	Hợp chất	$t_{1/2}$ (phút)
1	> 30	52	> 30
2	> 30	58	> 30
8	> 30	63	> 30
11	> 30	68	> 30
12	> 30	71	> 30
14	> 30	74	> 30
19	> 30	78	> 30
35	> 30	80	> 30
40	> 30	88	> 30
44	> 30	108	> 30
46	> 30	130	> 30

Giá trị $t_{1/2} > 30$ phút in vitro xác định được đối với các hợp chất nêu trên cho thấy rằng tác dụng chuyển hoá đối với mức độ thanh thải hợp chất được cho là thấp trong trường hợp in vivo và nhờ đó tạo ra thời gian bán huỷ dài hơn và tăng thời gian tiếp xúc của hợp chất.

Kết quả trên đây cho thấy là các hợp chất có công thức (I) có tính ổn định về mặt chuyển hoá trong thử nghiệm đối với vi thể gan người. Cùng với các tính

chất lý-hoá thích hợp, ví dụ, trọng lượng phân tử, logP và độ tan cao, các hợp chất nêu trên có thể có mức độ tiếp xúc và tác dụng dược lý thích hợp với cơ thể khi được dùng trong tĩnh mạch hoặc đặc biệt là dùng qua đường miệng.

Các nghiên cứu được động học in vivo

Hoà tan hợp chất trong dung dịch thích hợp (nước muối hoặc DMA và Cremaphor trong nước muối) ở nồng độ 1mg/ml để dùng trong tĩnh mạch (IV: Intravenous), hoặc trong 0,5% methyl xenluloza, 0,1% Tween 80 trong nước ở nồng độ 5mg/ml để sử dụng qua đường miệng. Chuột được chọn ngẫu nhiên theo thể trọng, lấy ba con tại mỗi thời điểm. Các con chuột này được cho sử dụng liều đơn (10mg/kg) qua tĩnh mạch đuôi, hoặc liều đơn dùng qua đường miệng (50mg/kg) bằng cách sử dụng ống thông dạ dày. Tại các thời điểm định trước (liều định trước, 5 hoặc 10, 30 phút, 1, 2, 4, 8 và 24 giờ), một nhóm chuột được làm chết ngạt bằng CO₂ và mẫu máu được hút ra bằng cách chọc tim. Các mẫu máu được ly tâm ngay trong thời gian 10 phút ở tốc độ 3000 vòng/phút để tách huyết tương, và huyết tương được bảo quản lạnh ở nhiệt độ -80°C cho tới khi phân tích bằng phương pháp LC/MS/MS. Trước khi phân tích mẫu, phương pháp này được phát triển để thử nghiệm LC/MS/MS. Phương pháp này được hiệu chuẩn để xác định tín hiệu đáp ứng của các chất chuẩn hóa, độ ổn định của bộ phận lấy mẫu tự động của đường cong hiệu chuẩn trong thời gian khoảng 15 giờ trong ngày và giữa các ngày bằng cách sử dụng tám chất chuẩn hóa, trừ huyết tương trắng. Mẫu QC với ba nồng độ khác nhau theo ba lần lặp lại được chuẩn bị để xác định độ chính xác và độ phân giải. Mẫu QC đã tách được so sánh với các mẫu chưa tách để xác định hiệu quả tách của chất phân tích. LLOQ được xác định bằng cách sử dụng các mẫu lấy ba lần 1ng/ml và 2ng/ml để thu được độ chính xác và độ phân giải ở đầu dưới. Các mẫu được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp đã được phê chuẩn. Dữ liệu được phân tích bằng mô hình không theo khoang bằng cách sử dụng chương trình phần mềm WinNolin 4.0 (Pharsight, Mountain View, CA, USA). Các giá trị trung bình của đường cong nồng độ hợp chất trong huyết tương theo thời gian được sử dụng trong nghiên cứu được động học trên chuột.

Thông số được động học AUC_{0-thời điểm cuối} cung cấp thông tin về tổng mức

tiếp xúc thuốc in vivo là một trong những thông số PK/PD quan trọng giúp dự đoán hiệu quả của hợp chất chống ung thư. Giá trị AUC càng lớn thì hiệu quả in vivo của hợp chất càng cao khi có cùng hiệu lực in vitro. Dữ liệu dược động học của những hợp chất được chọn trong Bảng 5 được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6. Dữ liệu dược động học đại diện [các hợp chất ở dạng muối của axit clohydric (2HCl), liều dùng 50mg/kg, sử dụng qua đường miệng]

Hợp chất	AUC _{0-thời điểm cuối} (ng.h/ml)
1	1868
8	1836
130	1050

Dữ liệu trong Bảng 6 còn chứng tỏ rằng các hợp chất có độ ổn định chuyển hoá cao như được thể hiện bằng các hợp chất đại diện trong Bảng 5 cùng với những tính chất lý-hoá thích hợp, ví dụ, trọng lượng phân tử, logP, và độ tan cao, có thể tạo ra mức tiếp xúc và tác dụng dược lý thích hợp trên động vật khi được sử dụng qua đường miệng.

Hiệu quả chống bưou tân sinh (hoặc chống u) in vivo của các chất ức chế HDAC:

Hiệu quả của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng cách sử dụng các nghiên cứu ghép khác loài in vivo trên động vật. Mô hình ghép khác loài trên động vật là mô hình bệnh ung thư in vivo được dùng phổ biến nhất.

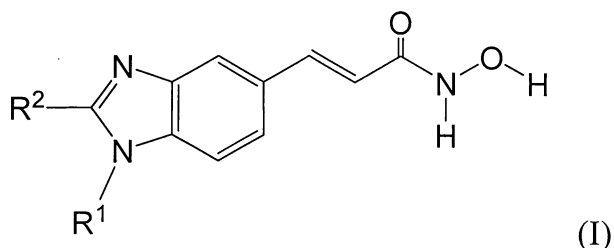
Trong các nghiên cứu này, chuột cái trụi lông không có tuyến ức (Harlan), 12-14 tuần tuổi, được cấy dưới da 5×10^6 tế bào u đại tràng của người HCT116, hoặc 5×10^6 tế bào u buồng trứng của người A2780, hoặc 5×10^6 tế bào ung thư tuyến tiền liệt PC3. Khi khối u đạt tới kích thước 100mm³, chuột trụi lông ghép khác loài sẽ được ghép cặp vào các nhóm điều trị khác nhau. Các chất ức chế HDAC đã chọn được hoà tan trong chất dẫn thích hợp và sử dụng cho chuột trụi lông ghép khác loài qua đường trong màng bụng, trong tĩnh mạch hoặc qua đường miệng hằng ngày trong khoảng thời gian từ 14 đến 21 ngày. Mức liều sẽ là 0,01ml/g thể trọng. Paclitaxol dùng làm chất đối chứng dương sẽ được pha chế trong chất dẫn thích hợp để dùng qua đường tĩnh mạch. Mức liều Paclitaxol sẽ là

0,01ml/g thể trọng. Thể tích khối u sẽ được xác định hai ngày một lần hoặc hai lần mỗi tuần sau khi tiêm bằng cách sử dụng công thức tính: Thể tích (mm^3) = $(w^2 \times l)/2$, trong đó w = độ rộng và l = độ dài tính bằng mm của khối u HCT116, hoặc A2780 hoặc PC3. Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm cho thấy có sự giảm đáng kể thể tích khối u so với nhóm đối chứng chỉ dùng chất dẫn. Lượng histon được axetyl hoá đo được so với nhóm đối chứng sử dụng chất dẫn sẽ được cộng dồn. Do đó, kết quả này cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả trong việc điều trị rối loạn /bệnh tăng sinh như bệnh ung thư.

Các phương án cụ thể được mô tả chi tiết trong sáng chế này không bị coi là giới hạn phạm vi của sáng chế. Nhiều phương án tương đương và cải biến có thể được thực hiện mà không vượt ra ngoài phạm vi của sáng chế, và phải hiểu rằng các phương án tương đương này là thuộc phạm vi của sáng chế.

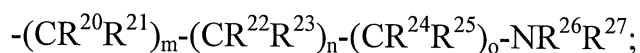
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó

R^1 là nhóm có công thức:



R^2 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl và heteroalkyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế tùy ý, trong đó mỗi nhóm thế tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm halogen, =O, -CN, alkenyl, alkynyl và alkoxy;

mỗi nhóm R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, arylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, alkoxyheteroaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, heteroxycloalkyloxy, aryloxy, arylalkyloxy, phenoxy, benzyloxy heteroaryloxy, amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, sulfonyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, arylsulfonyl, arylsulfinyl -COOH, -C(O)OR⁵, -COR⁵, -SH, -SR⁶, -OR⁶ và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế; hoặc

R^{20} và R^{21} có thể cùng nhau tạo thành nhóm có công thức =O hoặc =S, và/hoặc

R^{22} và R^{23} có thể cùng nhau tạo thành nhóm có công thức =O hoặc =S, và/hoặc

R^{24} và R^{25} có thể cùng nhau tạo thành nhóm có công thức $=O$ hoặc $=S$;

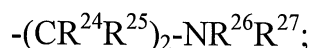
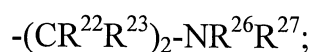
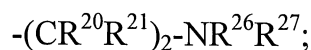
mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và alkyl;

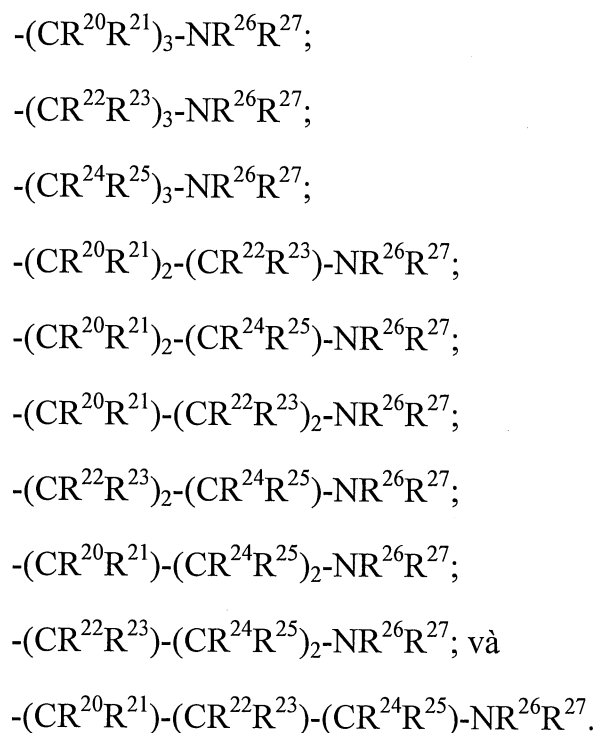
mỗi nhóm R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và alkyl;

mỗi nhóm R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, heteroxycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkenyl, xycloalkylheteroalkyl, heteroxycloalkylheteroalkyl, heteroarylheteroalkyl, arylheteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, heteroxycloalkyloxy, aryloxy, arylalkyloxy, heteroaryloxy, amino, alkylamino, aminoalkyl, axylamino, arylamino, phenoxy, benzyloxy, $COOH$, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, sulfonyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfonyl, arylsulfinyl, aminosulfonyl, SR^5 và axyl, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế, hoặc R^{26} và R^{27} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế; m, n và o là các số nguyên độc lập được chọn từ nhóm bao gồm 0, 1, 2, 3 và 4; hoặc muối được dụng của chúng.

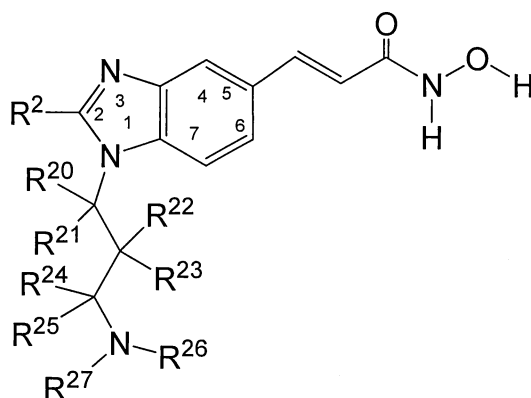
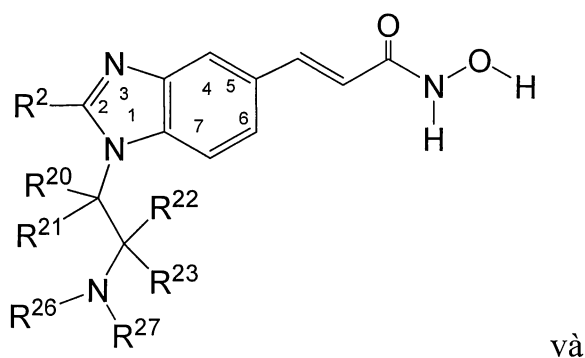
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó tổng $m+n+o$ bằng 2 hoặc 3.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:





4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^{20} , R^{21} ,

R^{22} , R^{23} , R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkenyl và alkynyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} và R^{25} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và alkyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^{20} và R^{21} là H.

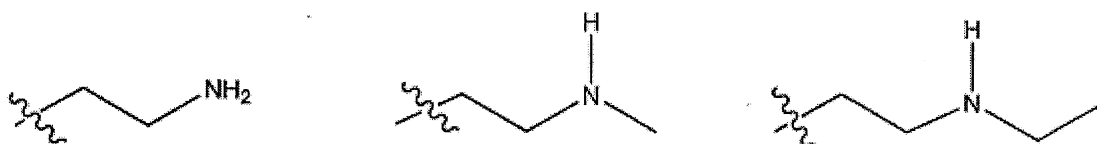
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^{22} và R^{23} là methyl.

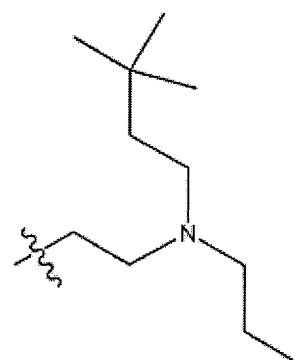
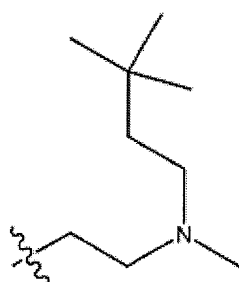
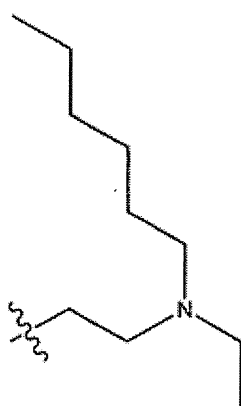
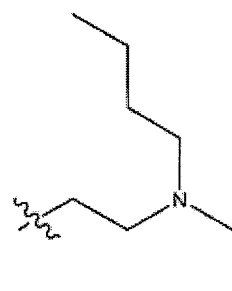
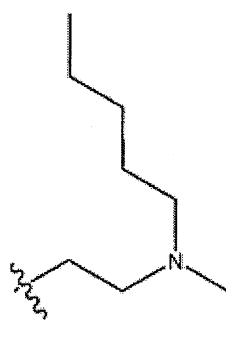
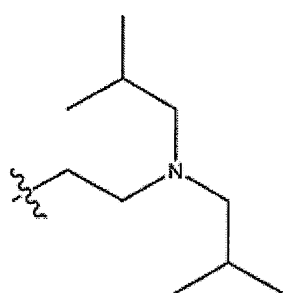
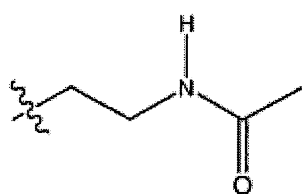
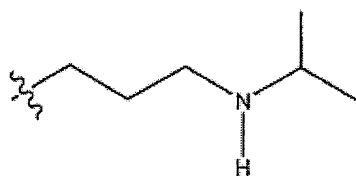
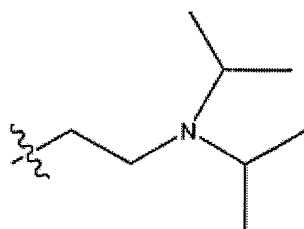
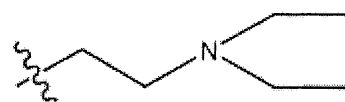
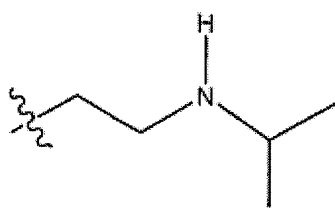
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^{24} và R^{25} là H.

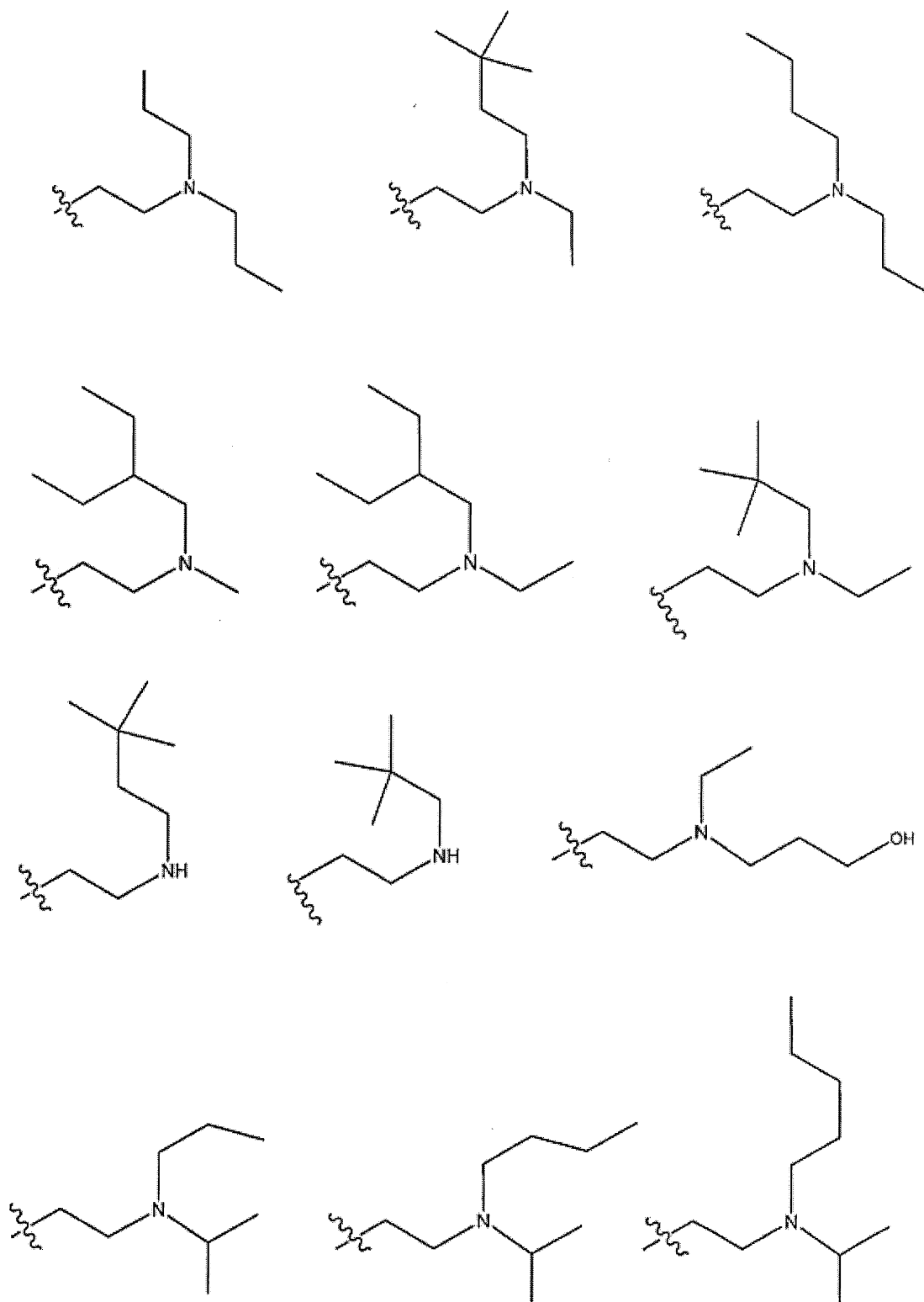
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl và axyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R^{26} và R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, methyl, ethyl, isopropyl, propyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, heptyl, axetyl và 2-metoxi-ethyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là nhóm có công thức:







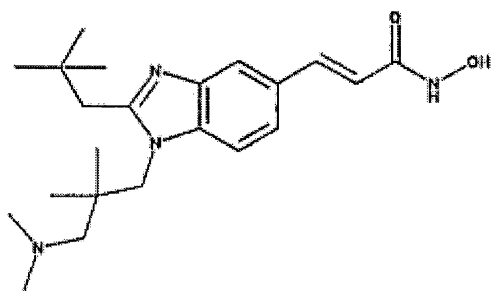
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^2 là alkyl.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm metyl; etoxymetyl; 2-metansulfanyl-etyl; 2,2,2-triflo-etyl;

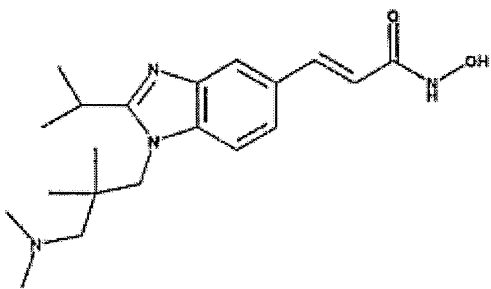
propyl; 2,2-dimetyl-propyl; isopropyl; 3,3,3-triflo-propyl; butyl; isobutyl; 3,3-dimetyl-butyl; but-3-enyl; but-3-ynyl; pentyl; 2,4,4-trimetyl-pentyl; hexyl; hex-3-enyl; octyl; non-3-enyl; non-6-enyl; 2-metoxi-nonyl, $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-$; $(\text{CH}_3)_3\text{CCONH}(\text{CH}_2)_2-$; $(\text{CH}_3)_3\text{CCONH}(\text{CH}_2)-$ và $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)-$.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm halogen, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, heteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyaryl, alkoxyheteroaryl, alkenyloxy, alkynyloxy, xycloalkyloxy, xycloalkenyloxy, heteroxycloalkyloxy, heteroxycloalkenyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylalkyloxy, -amino, alkylamino, axylamino, aminoalkyl, arylamino, sulfonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl, aminoalkyl, alkoxyalkyl, -COOH, -SH, và axyl.

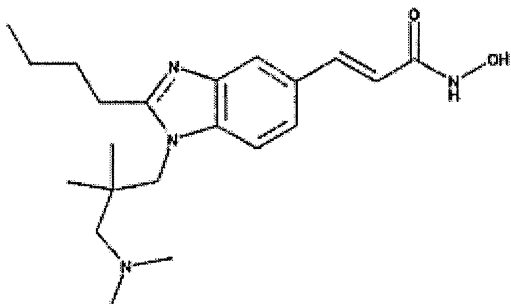
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất, và muối được dụng của chúng, được chọn từ nhóm bao gồm:



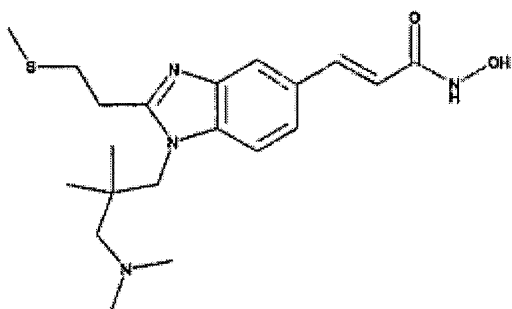
3-[1-(3-dimetyl-amino-2,2-dimetyl-propyl)-2-(2,2-dimetyl-propyl)-1H¹-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



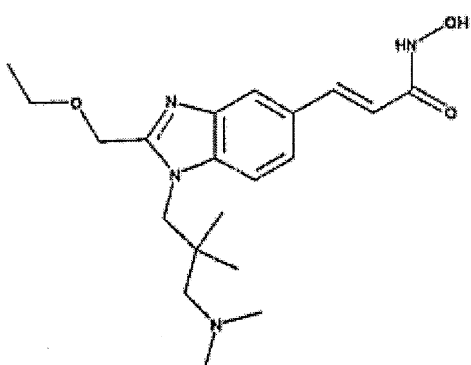
3-[1-(3-dimetyl-amino-2,2-dimetyl-propyl)-2-isopropyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



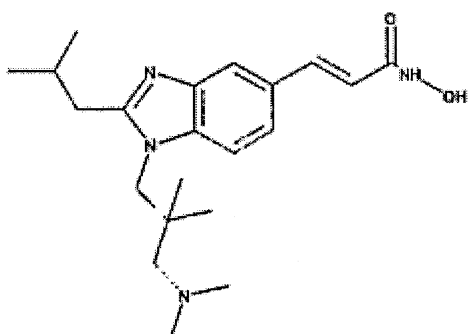
3-[2-butyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



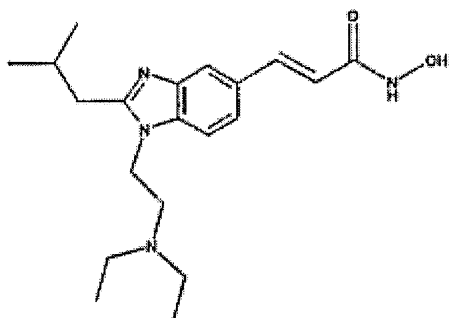
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



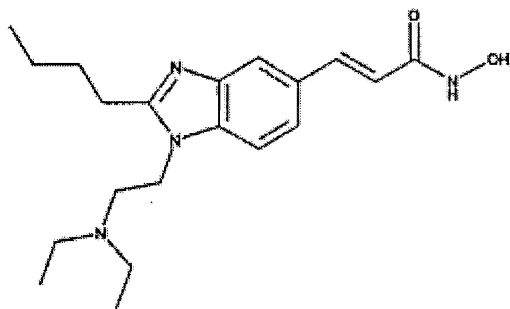
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-ethoxymethyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



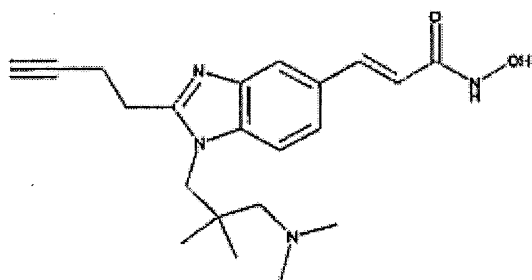
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



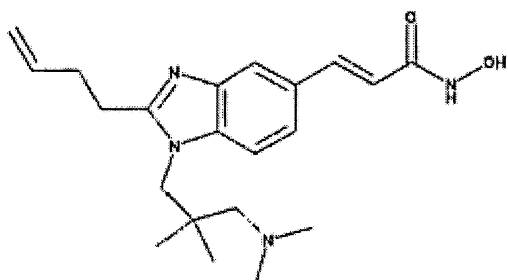
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamide,



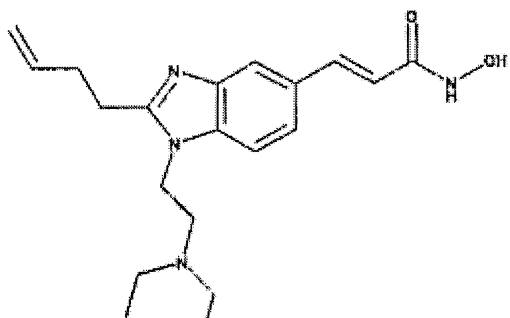
3-[2-butyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamide,



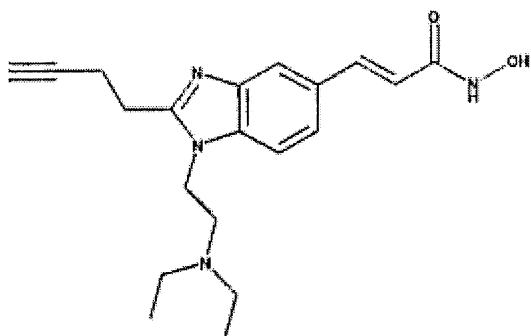
3-[2-but-3-ynyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamide,



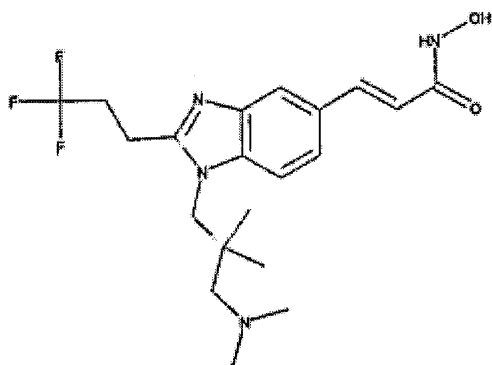
3-[2-but-3-enyl-1-(3-dimethylamino-2,2-dimethylpropyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamide,



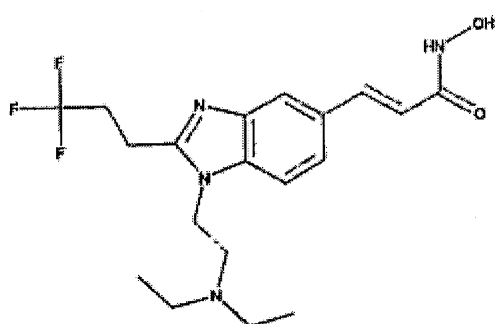
3-[2-but-3-enyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamide,



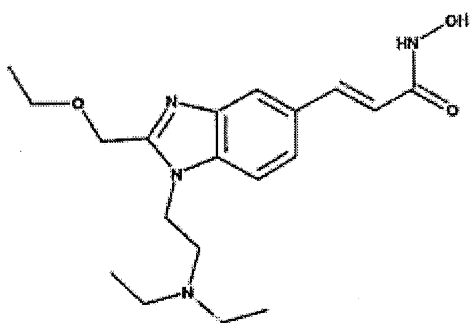
3-[2-but-3-ynyl-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



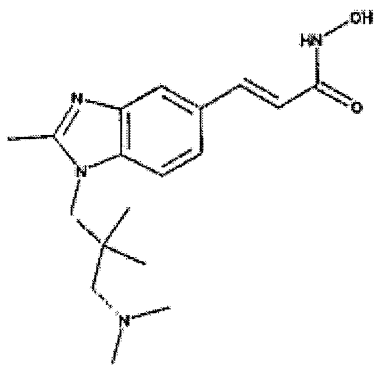
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



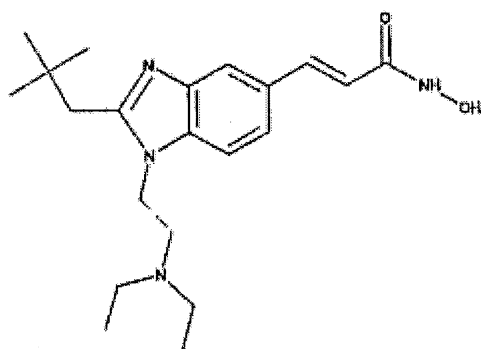
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(3,3,3-triflo-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



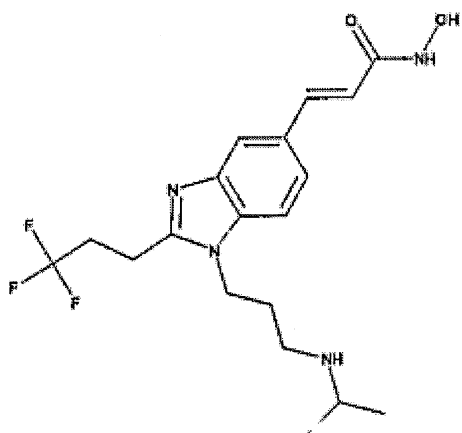
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-ethoxymethyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



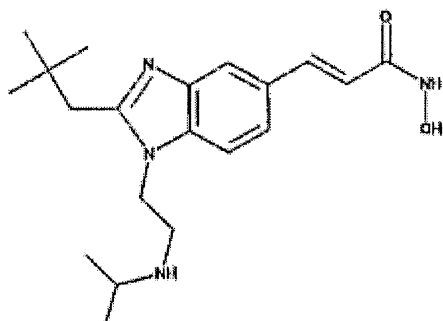
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-methyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



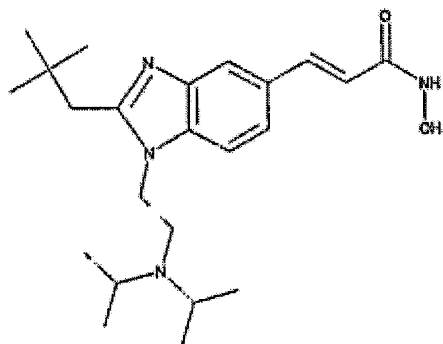
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



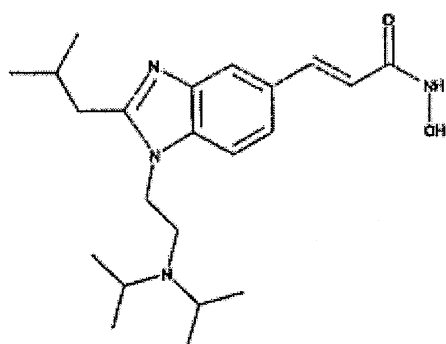
N-hydroxy-3-[1-(3-isopropylamino-propyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



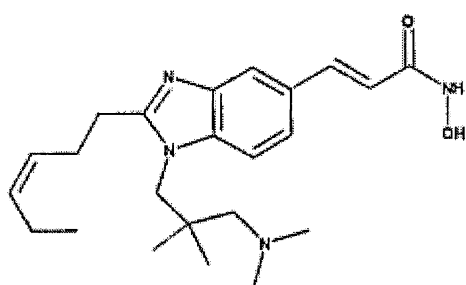
3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



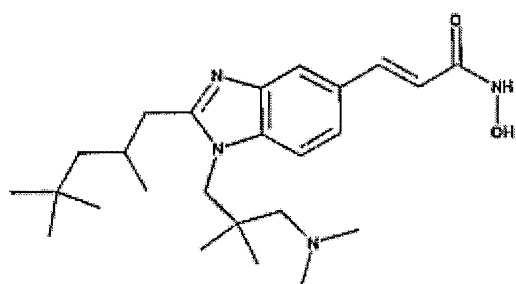
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-
2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-
benzoimidazol-5-yl]-N-
hydroxy-acrylamit,



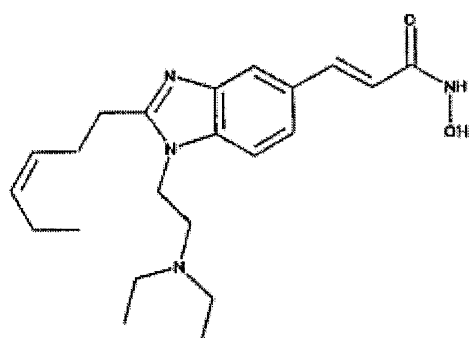
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-
2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-
yl]-N-hydroxy-acrylamit,



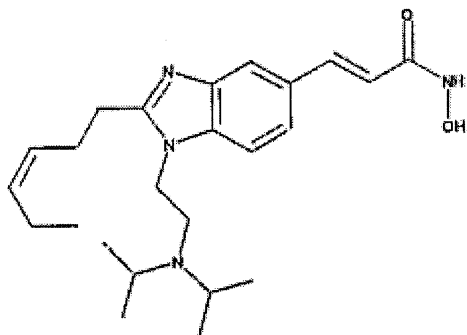
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-
dimethyl-propyl)-2-hex-3-enyl-
1H-benzoimidazol-5-yl]-N-
hydroxy-acrylamit,



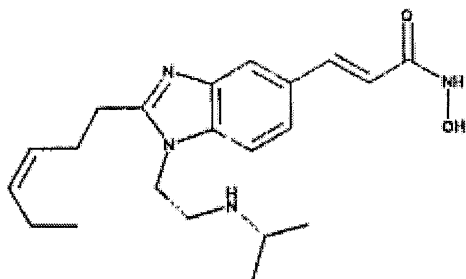
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-
dimethyl-propyl)-2-(2,4,4-
trimethyl-pentyl)-1H-
benzoimidazol-5-yl]-N-
hydroxy-acrylamit,



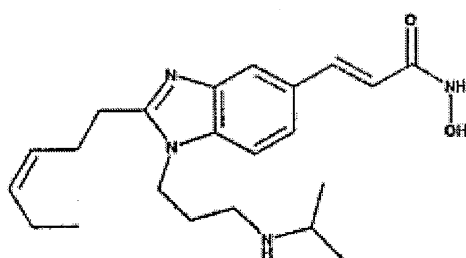
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-hex-
3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-
N-hydroxy-acrylamit,



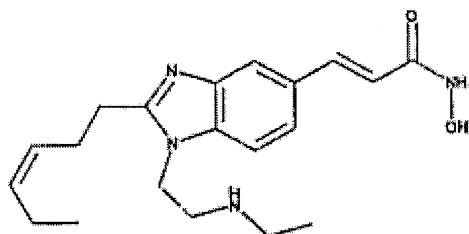
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-
2-hex-3-enyl-1H-
benzoimidazol-5-yl]-N-
hydroxy-acrylamit,



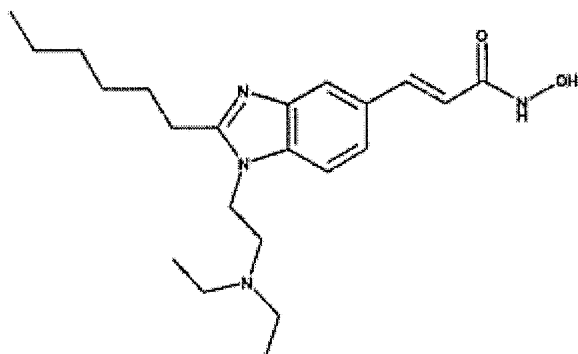
3-[2-hex-3-enyl-1-(2-
isopropylamino-ethyl)-1H-
benzoimidazol-5-yl]-N-
hydroxy-acrylamit,



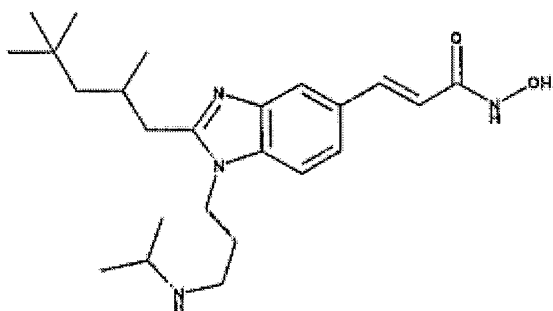
3-[2-hex-3-enyl-1-(3-
isopropylamino-propyl)-1H-
benzoimidazol-5-yl]-N-
hydroxy-acrylamit,



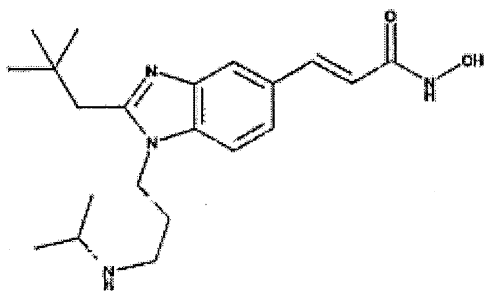
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-hex-3-
enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-
hydroxy-acrylamit,



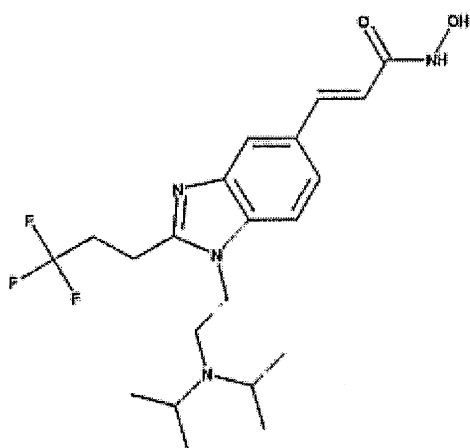
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-
hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-
N-hydroxy-acrylamit,



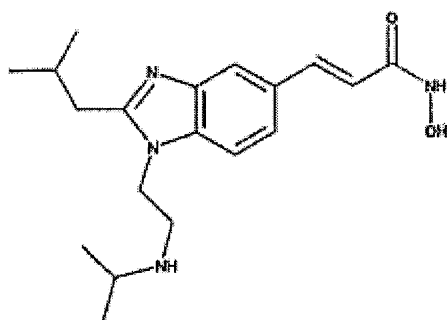
N-hydroxy-3-[1-(3-isopropylamino-propyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



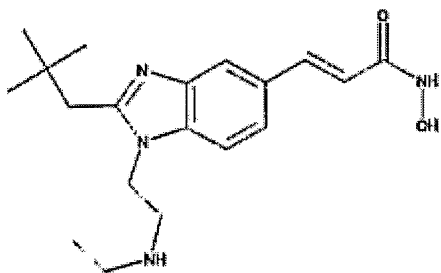
3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



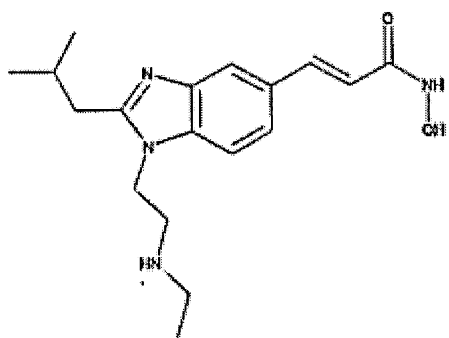
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



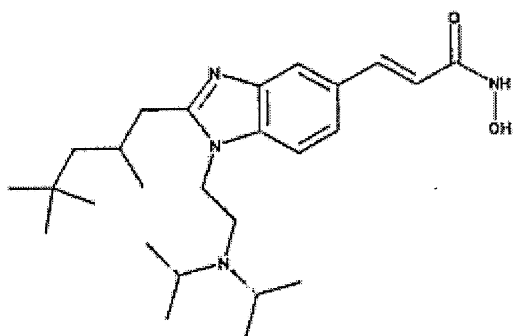
N-hydroxy-3-[2-isobutyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



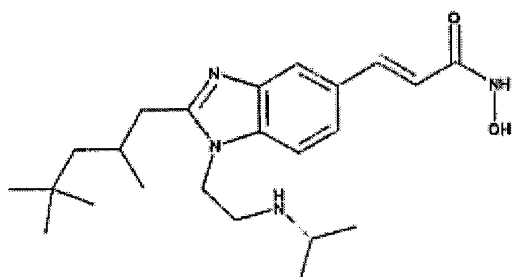
3-[2-(2,2-dimethyl-propyl)-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



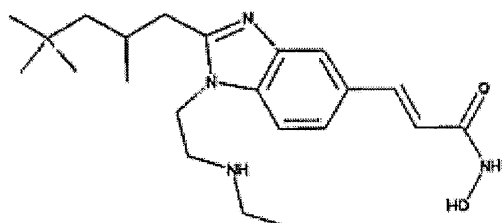
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-isobutyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



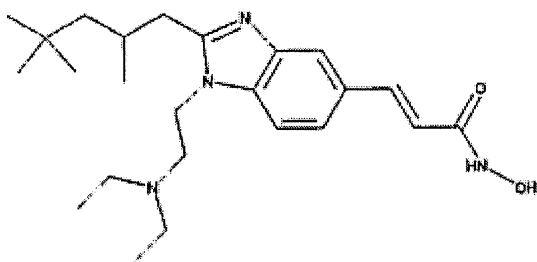
3-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



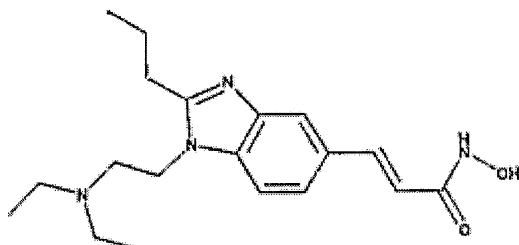
N-hydroxy-3-[1-(2-isopropylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



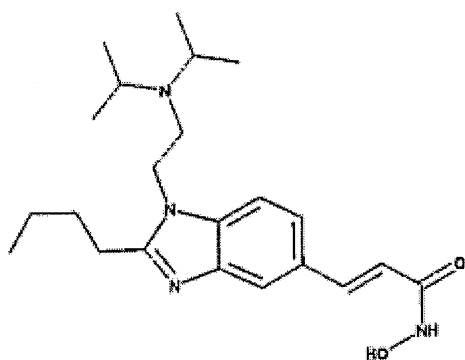
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



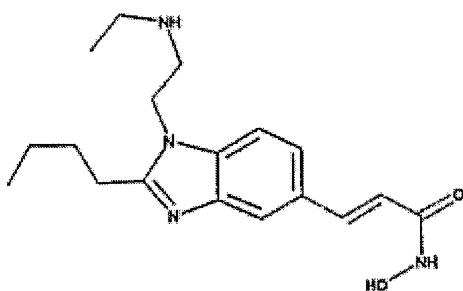
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



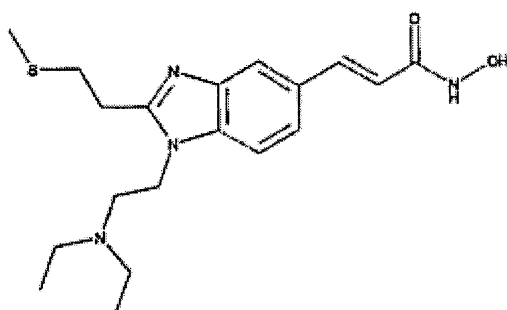
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



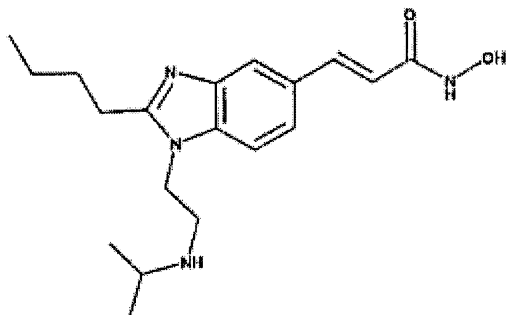
3-[2-butyl-1-(2-diisopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



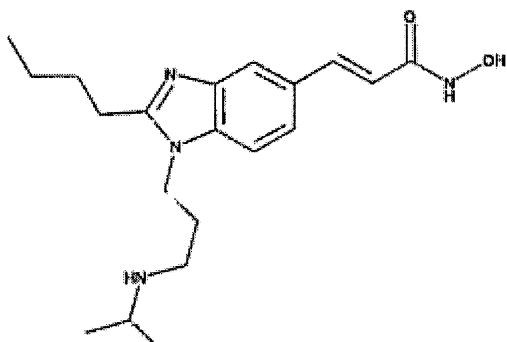
3-[2-butyl-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



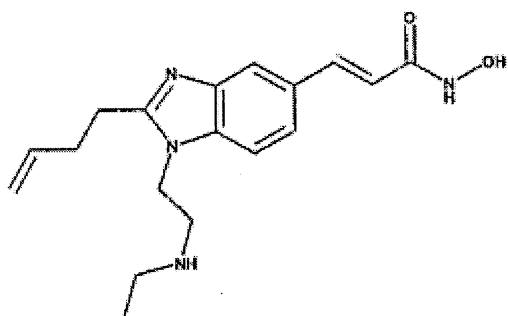
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



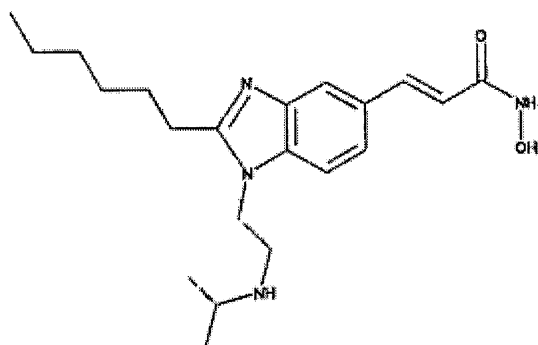
3-[2-butyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



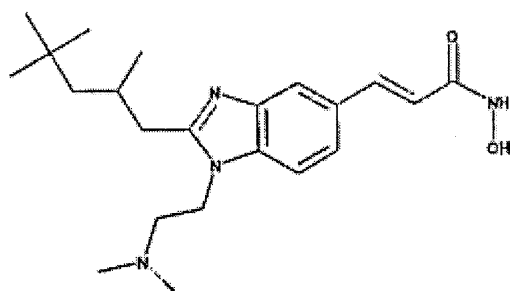
3-[2-butyl-1-(3-isopropylamino-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



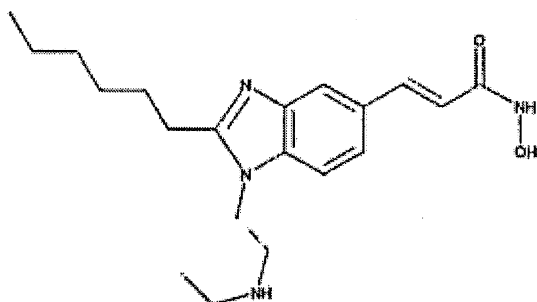
3-[2-but-3-enyl-1-(2-ethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



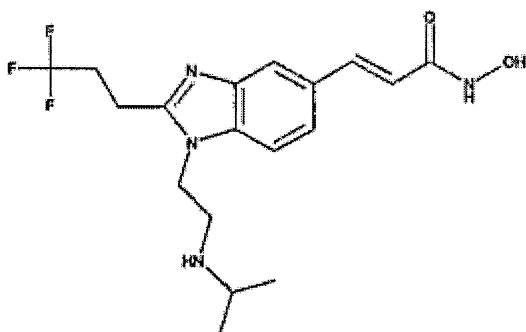
3-[2-hexyl-1-(2-isopropylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



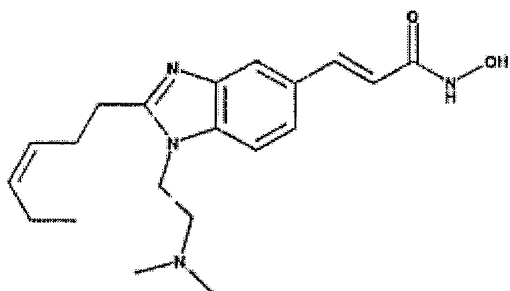
3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



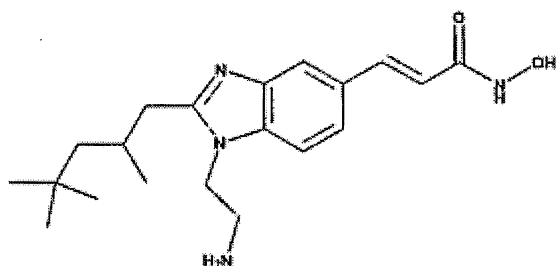
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



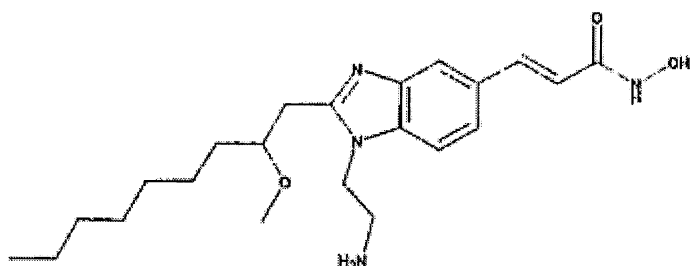
N-hydroxy-3-[1-(2-isopropylamino-ethyl)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



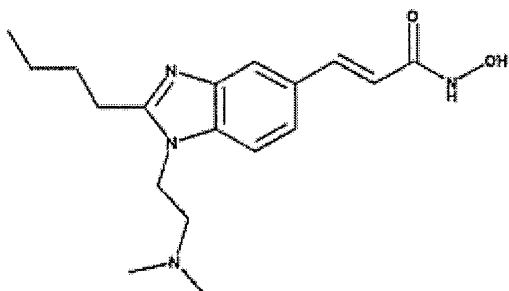
3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hex-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



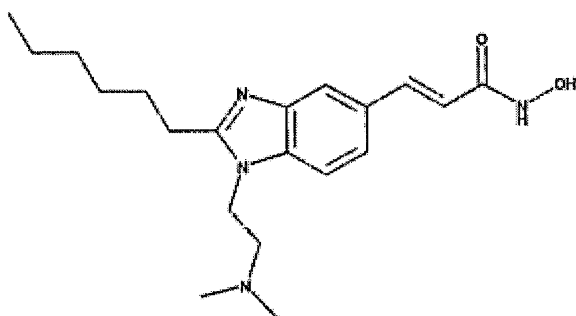
3-[1-(2-amino-ethyl)-2-(2,4,4-trimethylpentyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



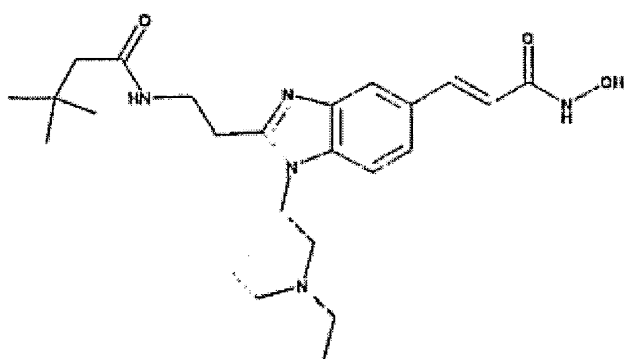
3-[1-(2-amino-ethyl)-2-(2-methoxynonyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



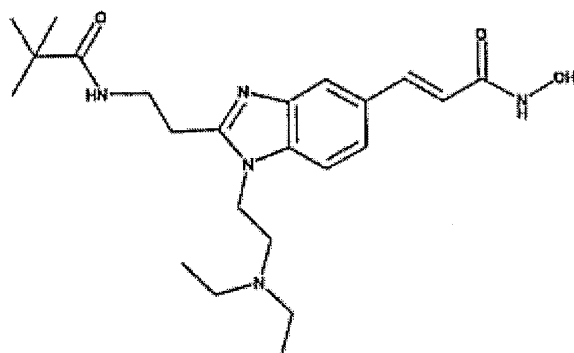
3-[2-butyl-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



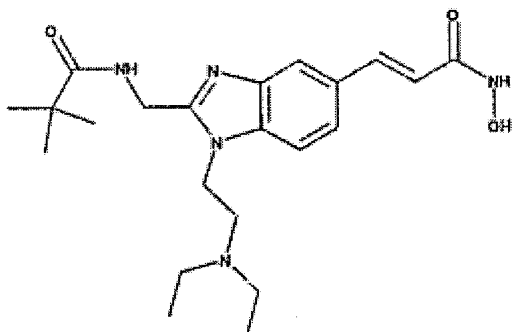
3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-hexyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



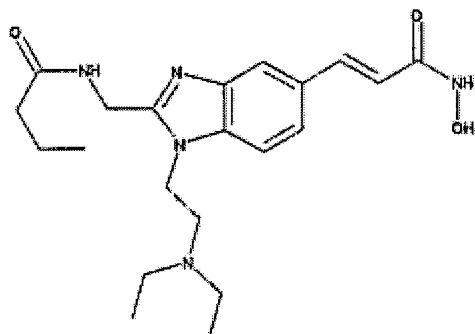
N-{2-[1-(2-diethylamino-ethyl)-5-(2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-ethyl}-3,3-dimethyl-butyl-3-aminopropanoate,



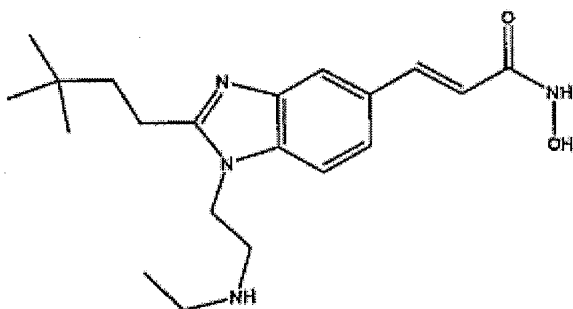
3-{1-(2-diethylamino-ethyl)-2-[2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



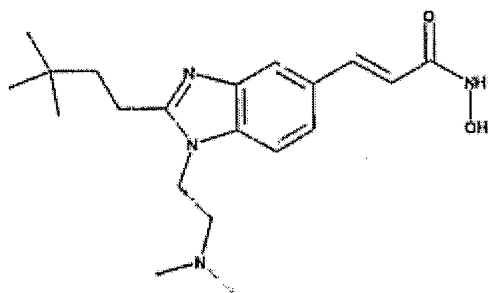
3-{1-(2-diethylamino-ethyl)-2-[(2,2-dimethyl-propionylamino)-methyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



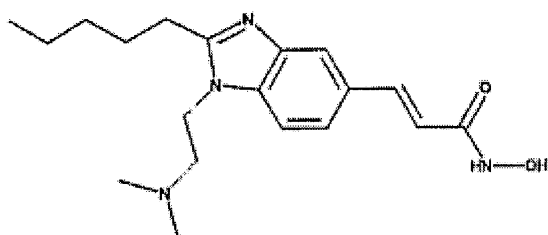
N-[1-(2-diethylamino-ethyl)-5-(2-hydroxycarbamoyl-vinyl)-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl]-butyramit,



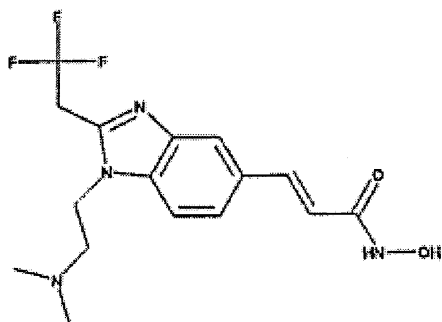
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-(3,3-dimethyl-butyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



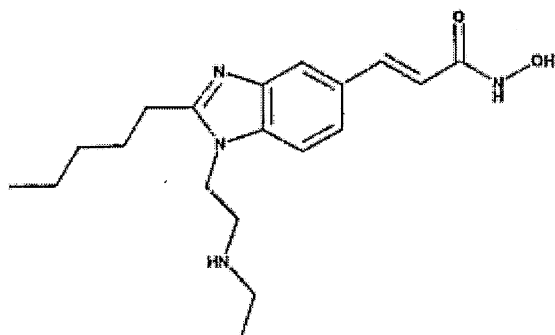
3-[2-(3,3-dimethyl-butyl)-1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



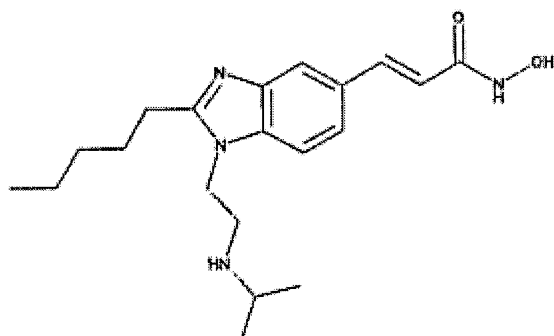
3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



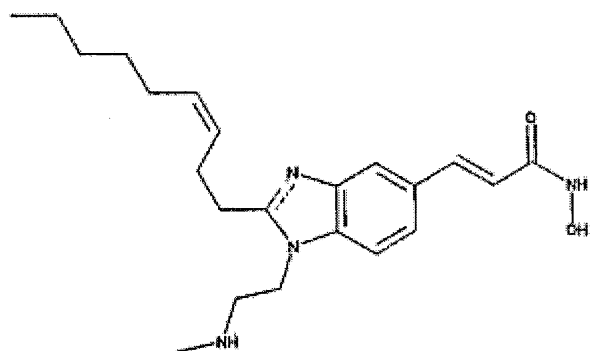
3-[1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



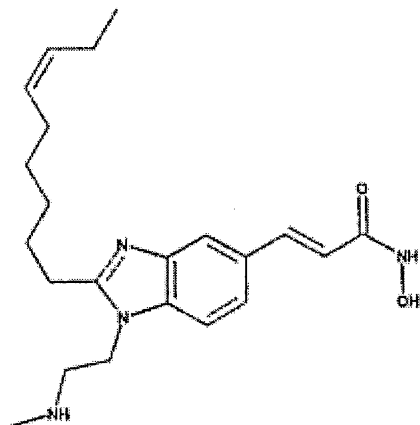
3-[1-(2-ethylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



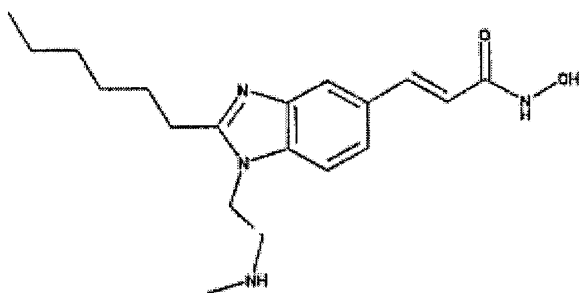
N-hydroxy-3-[1-(2-isopropylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



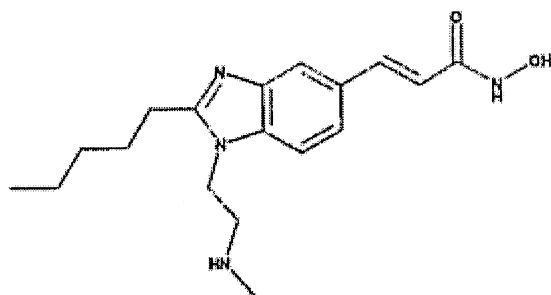
N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-non-3-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



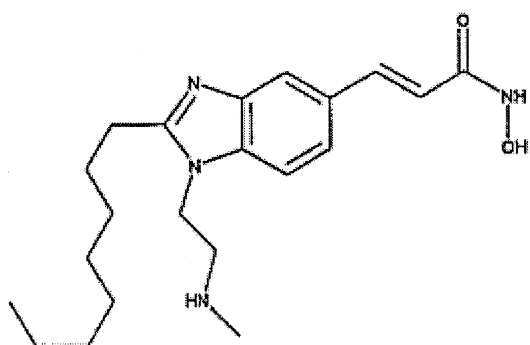
N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-non-6-enyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



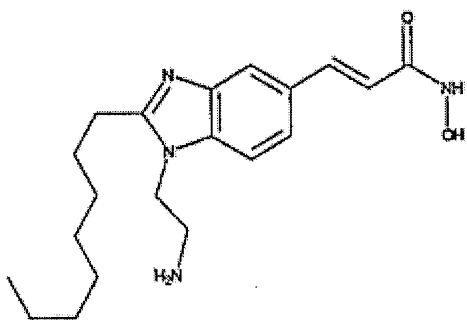
3-[2-hexyl-1-(2-methylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



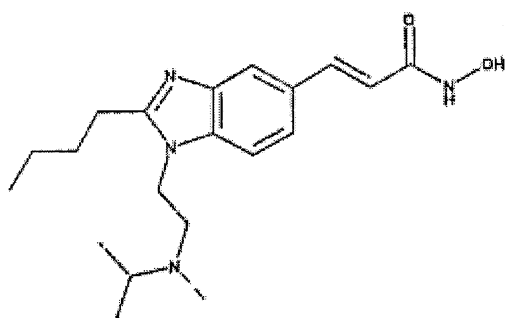
N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



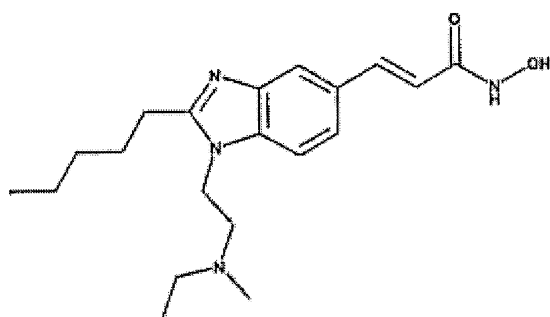
N-hydroxy-3-[1-(2-methylamino-ethyl)-2-octyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-acrylamit,



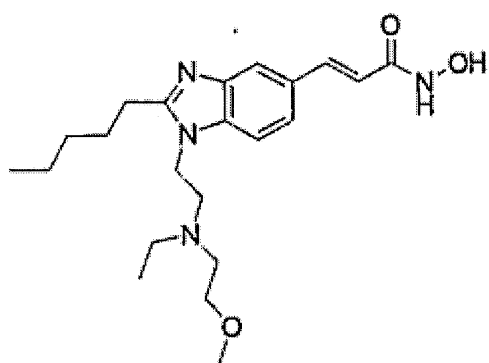
3-[1-(2-amino-ethyl)-2-octyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



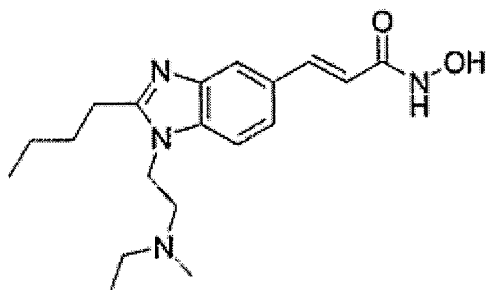
3-{2-butyl-1-[2-(isopropyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



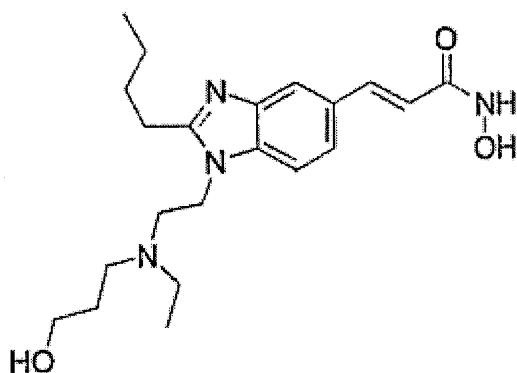
3-{1-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethyl]-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



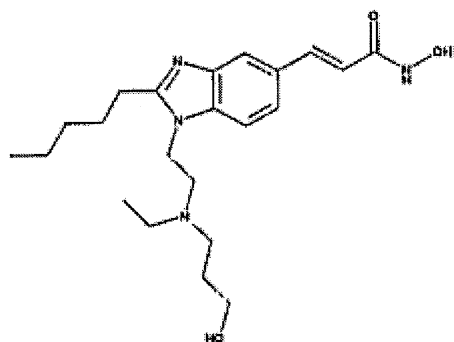
3-(1-{2-[ethyl-(2-methoxy-ethyl)-amino]-ethyl}-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit,



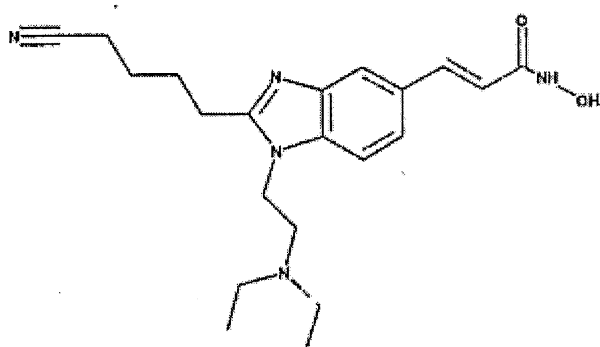
3-{2-butyl-1-[2-(ethyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



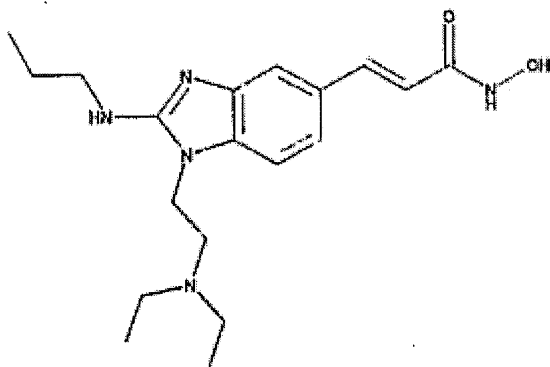
3-(2-butyl-1-{2-[ethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-ethyl}-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit,



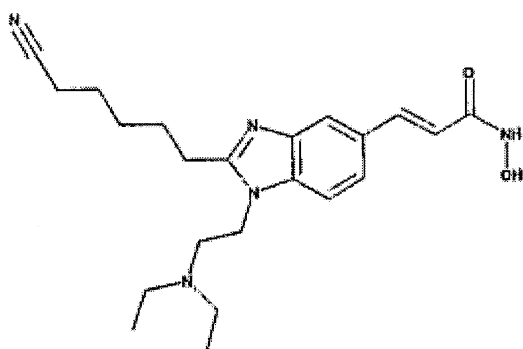
3-(1-{2-[ethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-ethyl}-2-pentyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit,



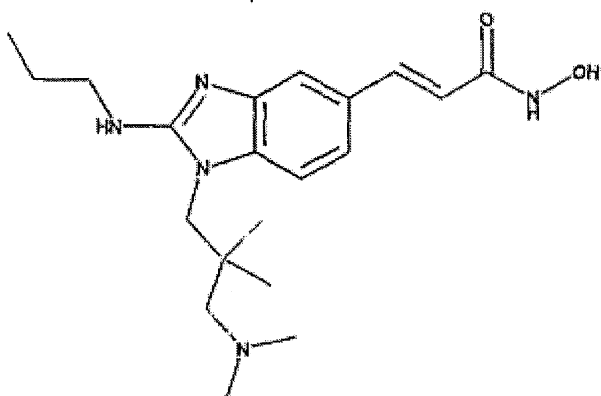
3-[2-(4-cyano-butyl)-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



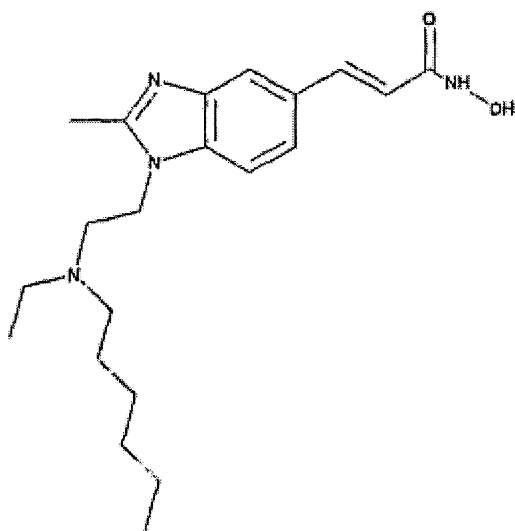
3-[1-(2-diethylamino-ethyl)-2-propylamino-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



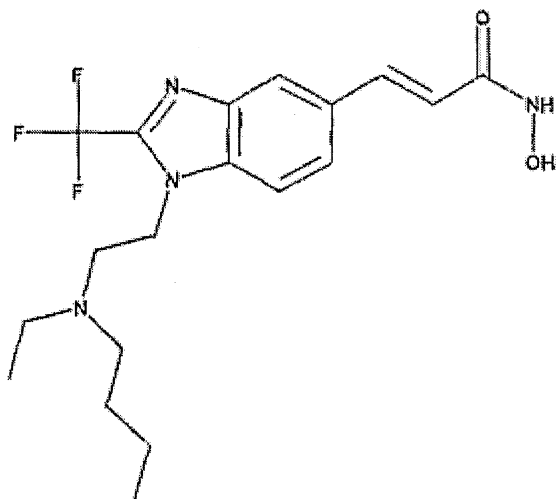
3-[2-(5-cyano-pentyl)-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



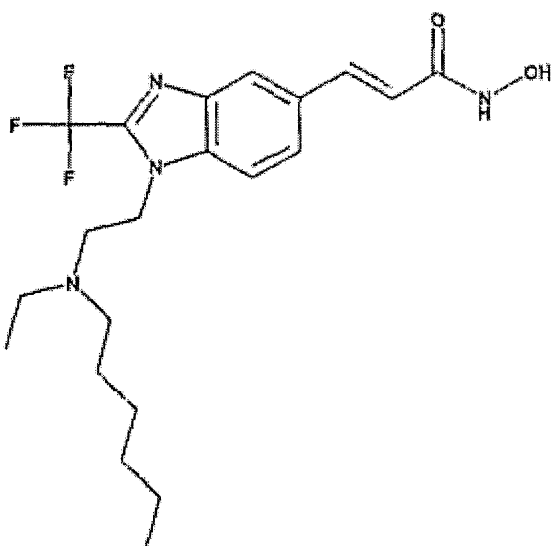
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-propylamino-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



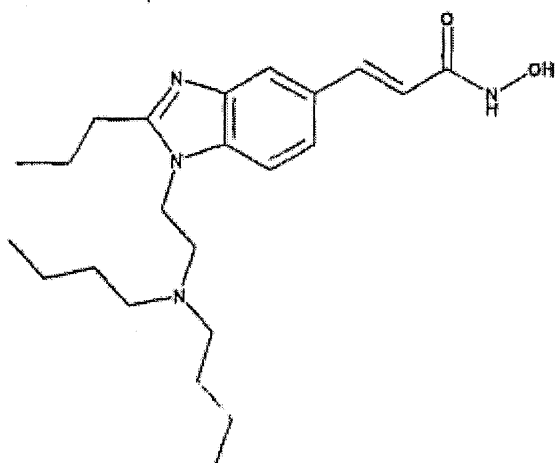
3-{1-[2-(ethyl-hexyl-amino)-ethyl]-2-methyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



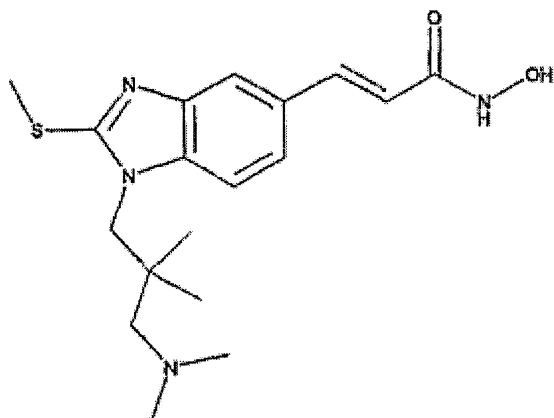
3-{1-[2-(butyl-ethyl-amino)-ethyl]-2-trifluoromethyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



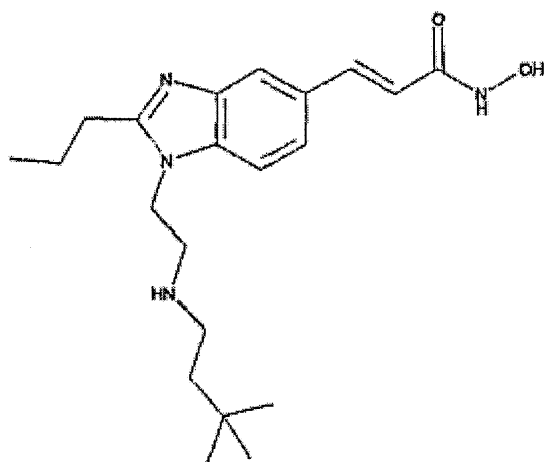
3-{1-[2-(ethyl-hexyl-amino)-ethyl]-2-trifluoromethyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



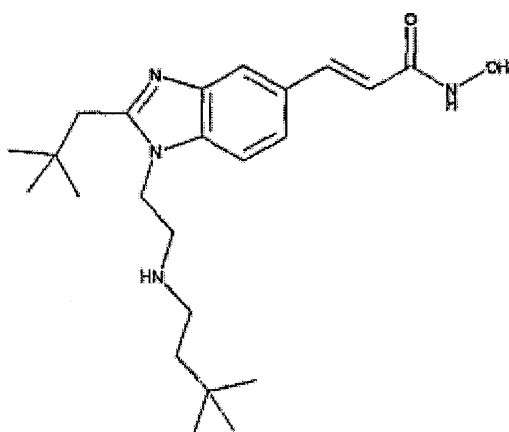
(E)-3-(1-(2-(dibutylamino)ethyl)-2-propyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit,



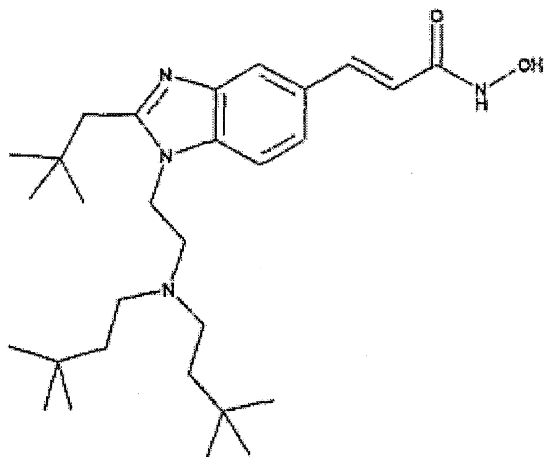
3-[1-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propyl)-2-methylsulfanyl-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



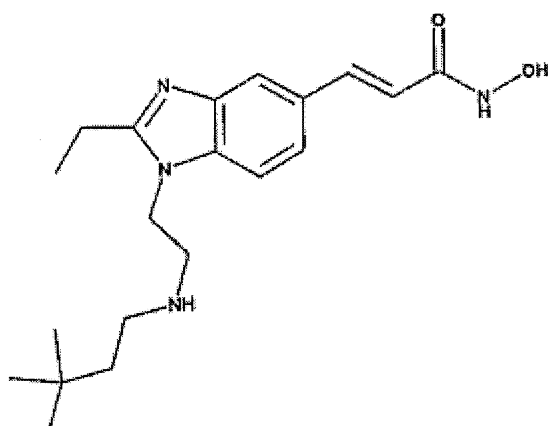
3-{1-[2-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



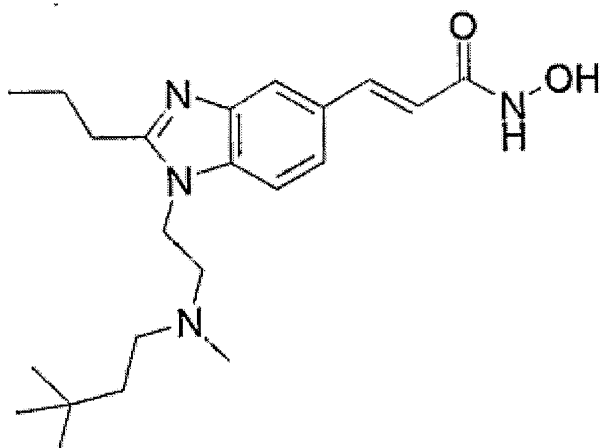
3-[1-[2-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



3-[1-{2-[bis-(3,3-dimethyl-butyl)-amino]-ethyl}-2-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit,



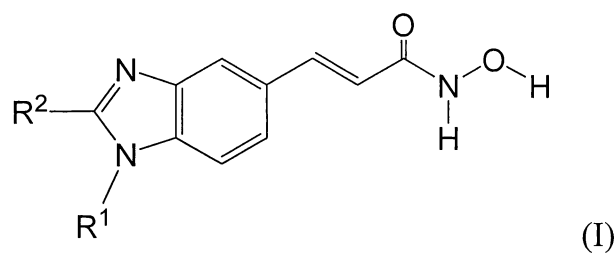
3-{1-[2-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-2-ethyl-1H-benzoimidazol-5-yl}-N-hydroxy-acrylamit,



3-(1-{2-[(3,3-dimethyl-butyl)-methyl-amino]-ethyl}-2-propyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit.

17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 và chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

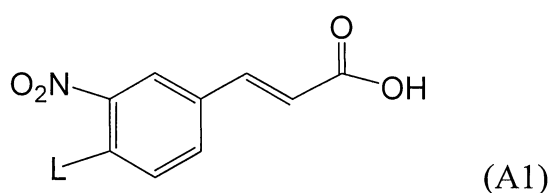
18. Phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1:



trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1,

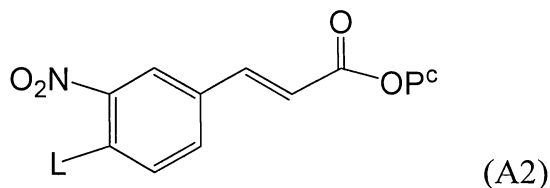
phương pháp này bao gồm các bước:

(a) tạo ra hợp chất có công thức (A1):



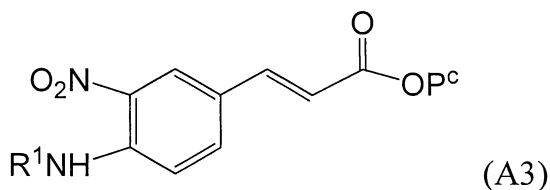
trong đó L là nhóm rời chuyển,

(b) bảo vệ nhóm carboxyl để tạo ra hợp chất có công thức (A2):



trong đó L là nhóm rời chuyển và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(c) thay nhóm rời chuyển bằng amin có công thức R^1NH_2 để tạo ra hợp chất có công thức:



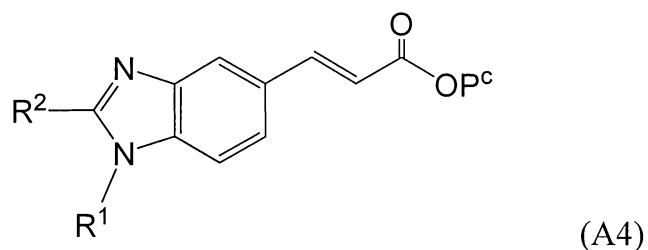
trong đó R^1 là như được xác định trong điểm 1 hoặc dạng được bảo vệ của nó, và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(d) tùy ý cho hợp chất thu được phản ứng để chức hóa tiếp nhóm R^1 ;

(e) khử nhóm nitro;

(f) cho sản phẩm đã khử phản ứng với hợp chất có công thức R^2CO_2H hoặc hợp

chất có công thức R^2CHO và đóng vòng sản phẩm thu được để tạo ra hợp chất có công thức (A4):

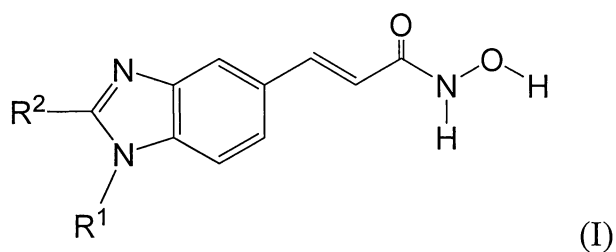


trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1 hoặc dạng được bảo vệ của chúng, và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(g) chuyển hoá hợp chất thu được thành hợp chất có công thức (I);

trong đó bước (d) có thể được thực hiện sau bước bất kỳ trong số các bước (c), (e) hoặc (f) và trong đó bước (e) và bước (f) có thể được thực hiện lần lượt hoặc đồng thời.

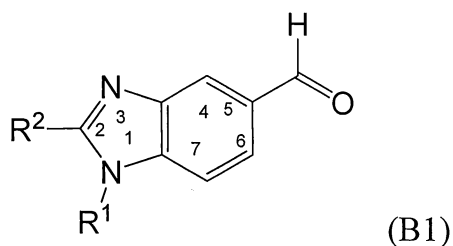
19. Phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1:



trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1,

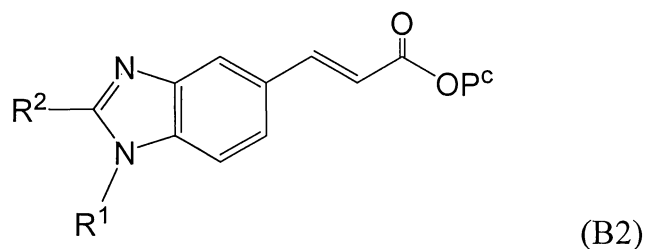
phương pháp này bao gồm các bước:

(a) tạo ra aldehyt có công thức (B1):



trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1,

(b) cho aldehyt thu được phản ứng với chất olefin hoá được thể thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức (B2):

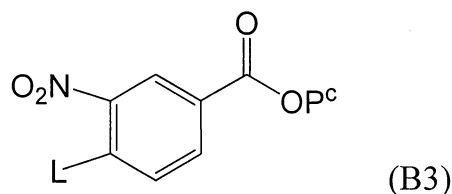


trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1, và P^c là H hoặc nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(c) chuyển hoá hợp chất thu được thành hợp chất có công thức (I).

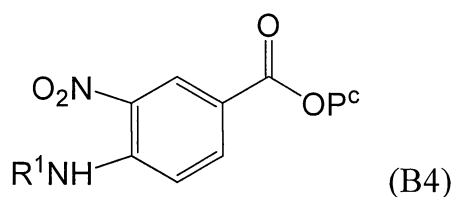
20. Phương pháp theo điểm 19, trong đó bước (a) bao gồm các bước:

(a1) tạo ra hợp chất có công thức (B3):



trong đó L là nhóm rời chuyển và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(a2) thay nhóm rời chuyển bằng amin có công thức R^1NH_2 để tạo ra hợp chất có công thức (B4):



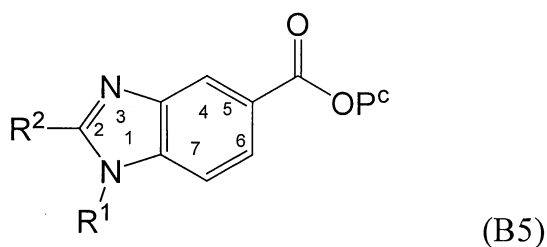
trong đó R^1 là như được xác định trong điểm 1 hoặc dạng được bảo vệ của nó, và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(a3) tùy ý cho hợp chất thu được phản ứng để chức hóa tiếp nhóm R^1 ;

(a4) khử nhóm nitro;

(a5) cho sản phẩm đã khử phản ứng với hợp chất có công thức R^2CO_2H hoặc hợp chất có công thức R^2CHO và đóng vòng sản phẩm thu được để tạo ra hợp chất có

công thức (B5):

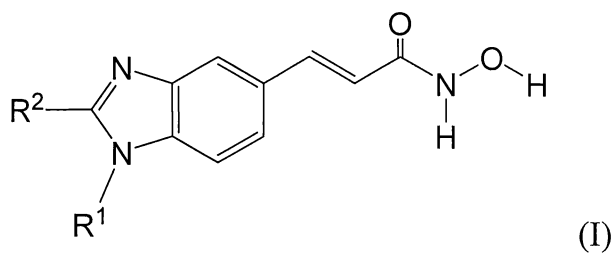


trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1 hoặc dạng được bảo vệ của chúng, và P^c là nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(a6) chuyển hoá nhóm carboxyl được bảo vệ thành aldehyt tương ứng,

trong đó bước (a3) có thể được thực hiện sau bước bất kỳ trong số các bước (a2), (a4), (a5) hoặc (a6) và trong đó bước (a4) và bước (a5) có thể được thực hiện lần lượt hoặc đồng thời.

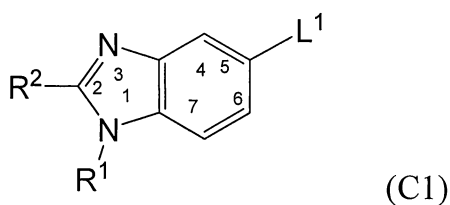
21. Phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1:



trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1,

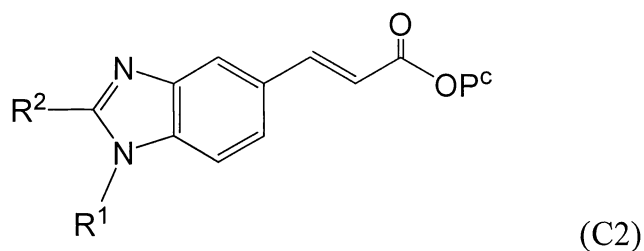
phương pháp này bao gồm các bước:

(a) tạo ra hợp chất có công thức (C1):



trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1 hoặc dạng được bảo vệ của chúng, và L^1 là nhóm rời chuyển;

(b) chuyển hoá hợp chất thu được ở bước (a) thành hợp chất có công thức (C2):

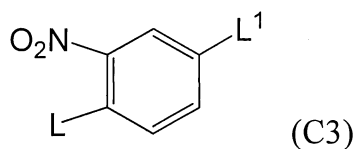


trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1 hoặc dạng được bảo vệ của chúng, và P^c là H hoặc nhóm bảo vệ nhóm carboxyl;

(c) chuyển hoá hợp chất thu được thành hợp chất có công thức (I).

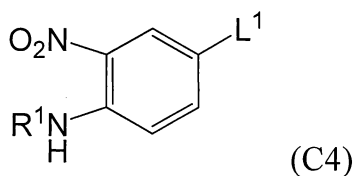
22. Phương pháp theo điểm 21, trong đó bước (a) bao gồm các bước:

(a1) tạo ra hợp chất có công thức (C3):



trong đó L và L^1 là các nhóm rời chuyển;

(a2) thay nhóm rời chuyển (L) bằng amin có công thức R^1NH_2 để tạo ra hợp chất có công thức (C4):

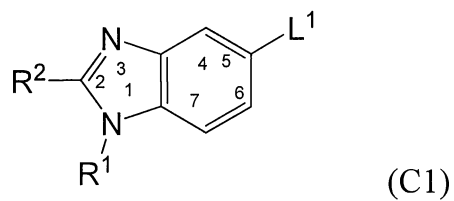


trong đó R^1 là như được xác định trong điểm 1 hoặc dạng được bảo vệ của nó, và L^1 là nhóm rời chuyển;

(a3) tùy ý cho hợp chất thu được phản ứng để chức hóa tiếp nhóm R^1 ;

(a4) khử nhóm nitro;

(a5) cho sản phẩm đã khử phản ứng với hợp chất có công thức R^2CO_2H hoặc hợp chất có công thức R^2CHO và đóng vòng sản phẩm thu được để tạo ra hợp chất có công thức (C1):



trong đó bước (a3) có thể được thực hiện sau bước bất kỳ trong số các bước (a2), (a4) hoặc (a5) và trong đó bước (a4) và bước (a5) có thể được thực hiện lần lượt hoặc đồng thời.

23. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 22, trong đó hợp chất tạo ra có công thức:

