(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) **1-0022427**

(51)[7] **C07D 241/12**, A61K 31/496, A61P 29/00

(13) **B**

(21) 1-2016-03802
(22) 12.03.2015
(86) PCT/KR2015/002417 12.03.2015
(87) WO2015/137750 17.09.2015
(30) 10-2014-0028920 12.03.2014 KR
(45) 25.12.2019 381
(43) 27.03.2017 348
(73) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03742, Republic of Korea
(72) SONG, Hyeseung (KR), LEE, Changgon (KR), KWAK, Dalyong (KR), LEE, Jaeyoung (KR), BAE, Suyeal (KR), KIM, Yuntae (KR), BAE, Daekwon (KR), HA, Nina (KR), BAE, Miseon (KR), KIM, Jihyun (KR)
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ HISTON DEAXETYLAZA 6 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), chất đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế HDAC6 và có hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến HDAC6, bao gồm bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), chất đồng phân lập thể của hợp chất này, muối dược dụng của hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình cải biến sau dịch mã cụ thể như axetyl hóa là mô-đun điều hòa quan trọng ở trung tâm của các quá trình sinh học trong tế bào và được điều hòa chặt chẽ bởi nhiều enzym. Histon là thành phần protein chính của nhiễm sắc thể và được cuộn xung quanh bởi sợi ADN (Axit deoxynucleotit). Ngoài ra, sự cân bằng của quá trình axetyl hóa và deaxetyl hóa histon có vai trò quan trọng trong điều hòa biểu hiện gen.

Histon deaxetylaza (HDAC) là enzym loại bỏ nhóm axetyl khỏi đuôi lysin trên protein histon của nhiễm sắc thể, có liên quan đến sự im lặng gen và gây kìm hãm chu kỳ tế bào, ức chế tạo mạch, điều hòa miễn dịch, sự chết tế bào, v.v... (theo Hassig và cộng sự, Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308). Ngoài ra, đã có báo cáo rằng sự ức chế chức năng enzym của HDAC gây ra sự chết theo chương trình của tế bào ung thư *in vitro* (trong ống nghiệm) bằng cách làm giảm hoạt tính của các yếu tố liên quan đến sự sống sót của tế bào ung thư và hoạt hóa các yếu tố liên quan đến sự chết theo chương trình của tế bào ung thư (Theo Warrell và cộng sự, J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625).

Ở người, 18 HDAC đã được xác định và được chia thành bốn lớp dựa vào sự tương đồng của chúng với HDAC nấm men. Trong số đó, 11 HDAC sử dụng kẽm làm nhóm ngoại (cofactor) và có thể được chia thành ba nhóm: lớp I (HDAC1, 2, 3 và 8), lớp II (IIa: HDAC4, 5, 7 và 9; IIb: HDAC6 và 10), lớp IV (HDAC11). Ngoài ra, 7 HDAC của lớp III (SIRT 1-7) cần NAD^+ làm nhóm ngoại thay vì kẽm (theo Bolden và cộng sự, Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5(9), 769-784).

Các chất ức chế HDAC khác nhau đang được phát triển tiền lâm sàng hoặc lâm sàng, nhưng cho đến nay, chỉ các chất ức chế HDAC không chọn lọc được xác định làm nhân tố chống ung thư, và chỉ vorinostat (SAHA) và romidepsin (FK228) được chấp thuận để điều trị u lympho tế bào T da. Tuy nhiên, chất ức chế HDAC không chọn lọc gây ra các tác dụng phụ như mệt mỏi và buồn nôn, thường ở liều cao (theo Piekarz và cộng sự, Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767). Các tác dụng phụ trên được báo cáo là do sự ức chế HDAC lớp I. Do tác dụng phụ, các chất ức chế HDAC không chọn lọc trong phát triển thuốc kháng ung thư và các loại thuốc khác bị hạn chế (theo Witt và cộng sự, Cancer Letters, 2009, 277, 8-21).

Trong khi đó, các báo cáo cho thấy rằng, sự ức chế chọn lọc HDAC lớp II không thể hiện độc tính ức chế HDAC lớp I. Ngoài ra, khi chất ức chế chọn lọc HDAC được phát triển, các tác dụng phụ dưới dạng độc tính mà gây ra bởi sự ức chế HDAC không chọn lọc có thể được khắc phục. Như vậy, chất ức chế HDAC chọn lọc có tiềm năng được phát triển thành nhân tố trị liệu có hiệu quả để điều trị các bệnh khác nhau (theo Matthias và cộng sự, Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701).

Cần biết rằng, HDAC6, một thành viên của HDAC lớp IIb, hiện diện chủ yếu trong tế bào chất và tham gia vào quá trình deaxetyl của một số cơ chất phi histon (HSP90, cortactin, v.v...), bao gồm tubulin, (theo Yao và cộng sự, Mol. Cell 2005, 18, 601-607). HDAC6 có hai miền (domain) xúc tác, và miền hình ngón tay kẽm của đầu cuối C có thể liên kết với protein gắn ubiquitin. Lưu ý rằng, HDAC6 có một số protein phi histon là cơ chất, và do đó đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh khác nhau, bao gồm ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh (theo Santo và cộng sự, Blood 2012 119: 2579-258; Vishwakarma và cộng sự, International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu và cộng sự, J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8).

Theo đó, cần thiết phải phát triển chất ức chế HDAC6 có chọn lọc để điều trị bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh, mà không gây ra tác dụng phụ như các chất ức chế không chọn lọc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế HDAC6 một cách chọn lọc, đồng phân lập thể của hợp chất này, và muối dược dụng của hợp chất này.

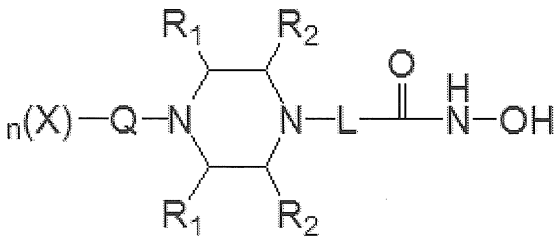
Mục đích tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có hoạt tính ức chế HDAC6 một cách chọn lọc, đồng phân lập thể của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Mục đích tiếp theo của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này dùng để phòng ngừa và điều trị bệnh có liên quan đến hoạt tính HDAC6, bao gồm ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất dẫn xuất dimetylpiperazin, cụ thể là các hợp chất dẫn xuất của axit dimetylpiperazin hydroxamic có hoạt tính ức chế histon deaxetylaza 6 (HDAC6), và đã tìm ra rằng các hợp chất này có thể được sử dụng để ức chế hoặc điều trị bệnh có liên quan đến HDAC6, qua đó hoàn thành sáng chế.

Để thực hiện các mục tiêu nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I sau đây, đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

Hợp chất có công thức I:



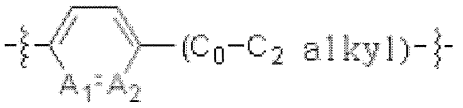
trong đó:

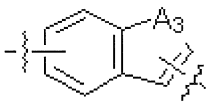
R_1 là nguyên tử hydro hoặc -CH_3,

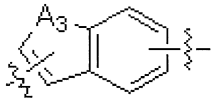
R_2 là nguyên tử hydro hoặc -CH_3, trong đó R_2 là -CH_3 khi R_1 là nguyên tử hydro, và R_2 là nguyên tử hydro khi R_1 là -CH_3

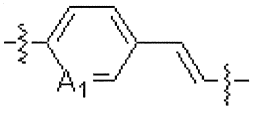
L là -(C_4-C_5 alkyl)-; -(C_1-C_3 alkyl)-L_1-; -C(=O)-L_1- hoặc -S(=O)$_2$-L_1-,

trong đó -(C_4-C_5 alkyl)- và -(C_1-C_3 alkyl)- có thể không được thế hoặc được thế bằng -CH_3,

L_1 là -(C_3-C_6)xycloalkyl-; 

; 

; 

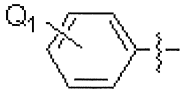
hoặc 

,

A_1 và A_2 độc lập với nhau, là -N- hoặc -CR_3-, trong đó cả A_1 và A_2 không cùng là -N-,

R_3 là nguyên tử hydro; -F, -Cl, -Br, -I hoặc -OH, và

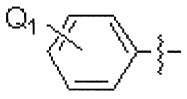
A_3 là -NH- hoặc -O-,

Q được chọn từ nhóm gồm: -(C_1-C_6)alkyl-; -(C_2-C_6)alkenyl-; -C(=O)-; -C(=S)-; -S(=O)$_2$- hoặc 

,

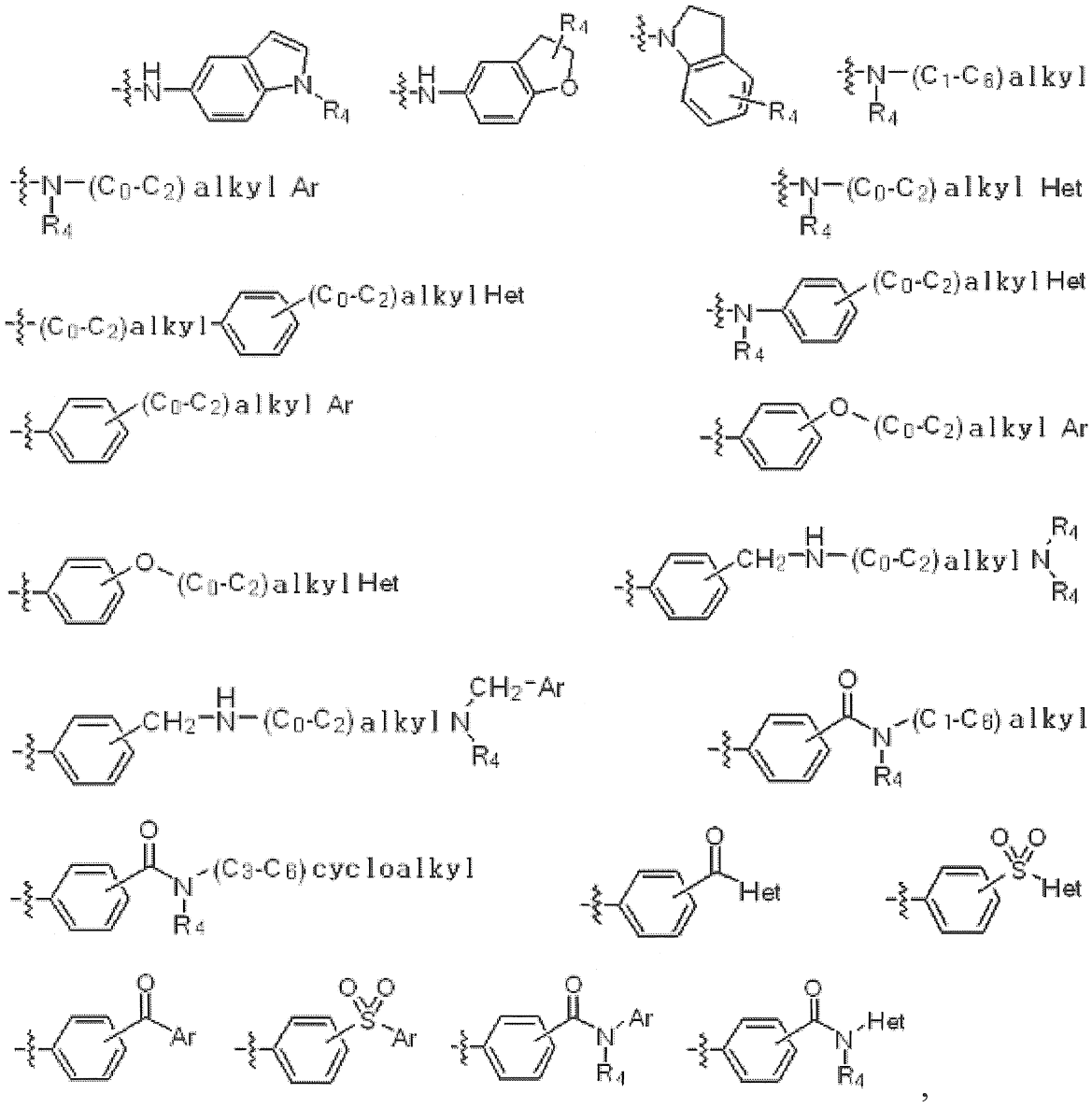
trong đó -(C_1-C_6)alkyl- và -(C_2-C_6)alkenyl- có thể không được thế hoặc được thế độc lập với nhau bằng từ 1 đến 3 nhóm -CH_3 hoặc nguyên tử halogen,

Q_1 là nguyên tử hydro; -F, -Cl, -Br hoặc –I,

n là số nguyên 0, 1 hoặc 2, trong đó n là 0 khi Q là 

, n là 1 khi Q là -C(=O)-; -C(=S)- hoặc -S(=O)$_2$-, và n là 1 hoặc 2 khi Q là -(C_1-C_6)alkyl- hoặc -(C_2-C_6)alkenyl-, và

X có thể được chọn từ nhóm gồm: -C_1-C_6 alkyl; -C_3-C_6 xycloalkyl; -C_2-C_6 alkenyl; -C_3-C_6 xycloalkenyl; -(C_0-C_2 alkyl)Ar; -OAr; -(C_0-C_2 alkyl)Het; naphtyl và các nhóm sau:



trong đó R_4 là H hoặc -C_1-C_4 alkyl,

-C_0-C_2 alkyl, -C_2-C_6 alkenyl và -C_1-C_6 alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằngđược thế bằng 1 đến 2 nhóm -CH_3; 1-3 nhóm -F, hoặc tổ hợp của chúng,

Ar là nhóm thơm đơn vòng C_6, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; -OH; -NH_2; -C_1-C_6 alkyl; -O(C_1-C_6)alkyl; -C_3-C_6 xycloalkenyl; -NH(C_1-C_6 alkyl); -N(C_1-C_3 alkyl)$_2$; -CH_2N(C_1-C_3 alkyl)$_2$;

-S(=O)$_2$-(C_1-C_3 alkyl) hoặc nhóm phenyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl; -C_1-C_6 alkyl và -C_3-C_6 xycloalkenyl có thể được thế độc lập với nhau bằng 1 đến 5 nhóm -F hoặc -CH_3, và

Het là nhóm dị vòng thơm hoặc vòng không thơm có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tố được chọn từ nhóm gồm: N, O và S trong khi có từ 0 đến 3 liên kết đôi, và có thể không được thế hoặc được thế bằng một hay nhiều nguyên tử halogen; -C_1-C_6 alkyl; -C(=O)(C_1-C_3 alkyl); -S(=O)$_2$(C_1-C_3 alkyl) hoặc nhóm benzyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl và -C_1-C_6 alkyl có thể được thế độc lập với nhau bằng -OH; 1-5 nhóm -F hoặc -CH_3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi được sử dụng ở đây, một số tên hóa học, công thức hóa học được hiểu theo cách tương ứng như sau:

-(C_5)- : gốc có 5 nguyên tử cacbon

-(C_4-C_5)- : gốc có 4-5 nguyên tử cacbon

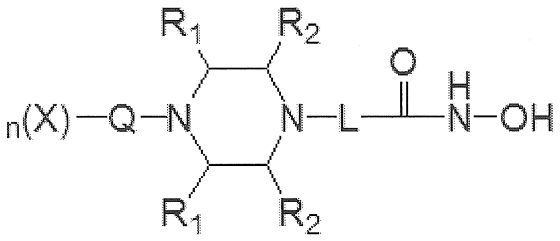
alkyl: gốc alkyl

cycloalkyl: gốc xycloalkyl

Các chất ức chế HDAC6

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I sau đây, đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó:

Công thức I



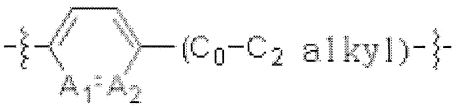
trong đó

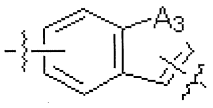
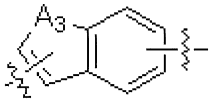
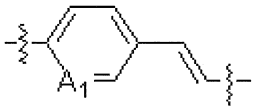
* R_1 là nguyên tử hydro hoặc $-CH_3$,

* R_2 là nguyên tử hydro hoặc $-CH_3$, trong đó R_2 là $-CH_3$ khi R_1 là nguyên tử hydro, và R_2 là nguyên tử hydro khi R_1 là $-CH_3$

* L là $-(C_4\text{-}C_5\ \text{alkyl})-$; $-(C_1\text{-}C_3\ \text{alkyl})\text{-}L_1-$; $-C(=O)\text{-}L_1-$ hoặc $-S(=O)_2\text{-}L_1-$,

trong đó $-(C_4\text{-}C_5\ \text{alkyl})-$ và $-(C_1\text{-}C_3\ \text{alkyl})-$ có thể không được thế hoặc được thế bằng $-CH_3$,

L_1 là $-(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl-;  ;

 ;  hoặc  ,

A_1 và A_2 độc lập với nhau, là -N- hoặc $-CR_3-$, trong đó cả A_1 và A_2 không cùng là -N-,

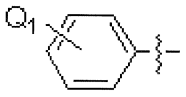
R_3 là nguyên tử hydro; -F, -Cl, -Br, -I hoặc -OH, và

A_3 là -NH- hoặc -O-,

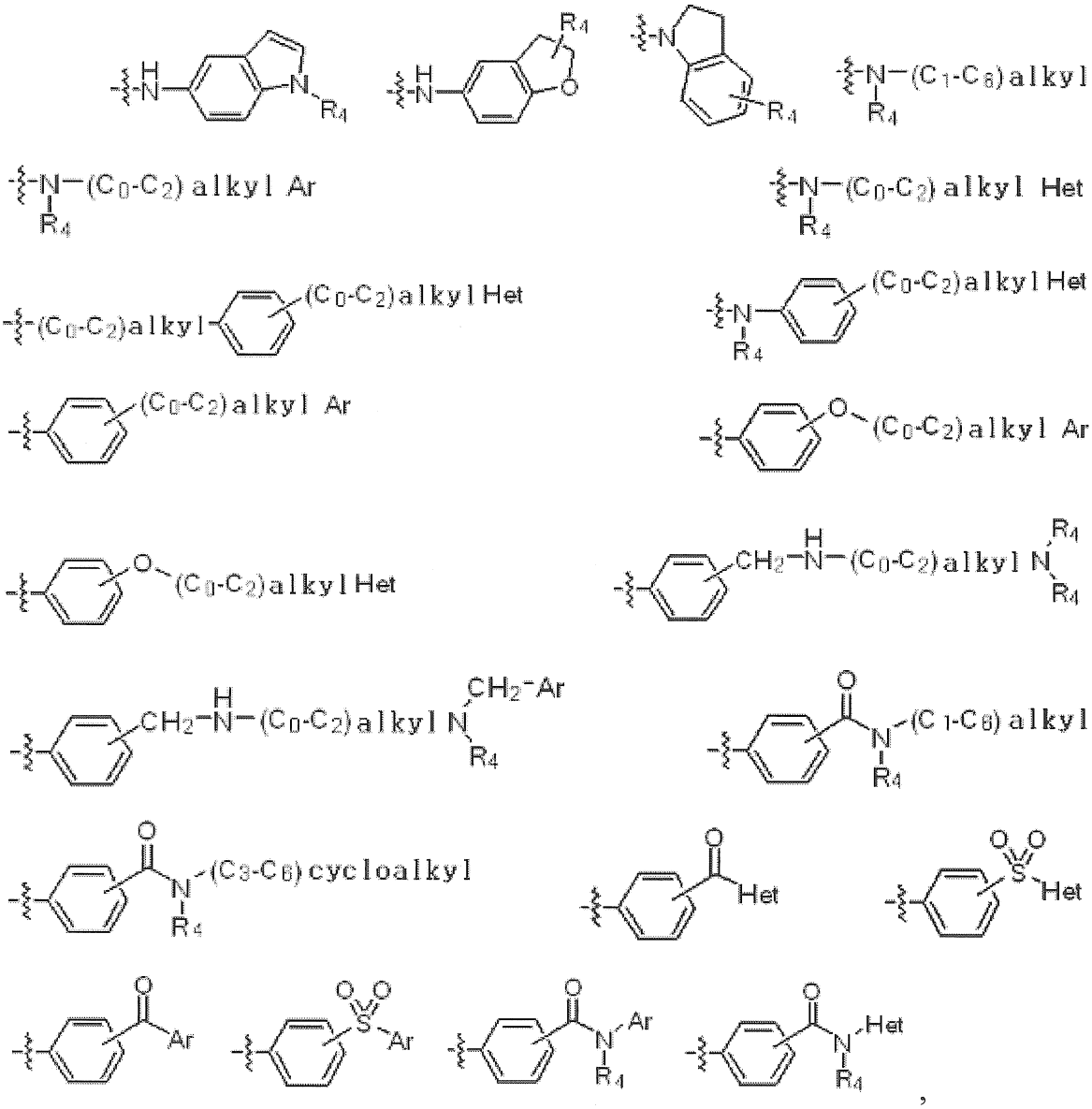
* Q được chọn từ nhóm gồm: $-(C_1\text{-}C_6)$alkyl-; $-(C_2\text{-}C_6)$alkenyl-; -C(=O)-; -C(=S)-; $-S(=O)_2$- hoặc  ,

trong đó $-(C_1\text{-}C_6)$alkyl- và $-(C_2\text{-}C_6)$alkenyl- có thể không được thế hoặc được thế độc lập với nhau bằng từ 1 đến 3 nhóm $-CH_3$ hoặc nguyên tử halogen,

Q_1 là nguyên tử hydro; -F, -Cl, -Br hoặc –I,

* n là số nguyên 0, 1 hoặc 2, trong đó n là 0 khi Q là  , n là 1 khi Q là -C(=O)-; -C(=S)- hoặc -$S(=O)_2$-, và n là 1 hoặc 2 khi Q là -(C_1-C_6)alkyl- hoặc -(C_2-C_6)alkenyl-, và

* X có thể được chọn từ nhóm gồm: -C_1-C_6 alkyl; -C_3-C_6 xycloalkyl; -C_2-C_6 alkenyl; -C_3-C_6 xycloalkenyl; -(C_0-C_2 alkyl)Ar; -OAr; -(C_0-C_2 alkyl)Het; naphtyl và các nhóm sau:



trong đó R_4 là H hoặc -C_1-C_4 alkyl,

-C_0-C_2 alkyl, -C_2-C_6 alkenyl và -C_1-C_6 alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằngđược thế bằng 1 đến 2 nhóm -CH_3; 1-3 nhóm -F, hoặc tổ hợp của chúng,

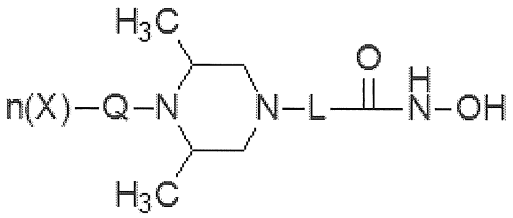
Ar là nhóm thơm đơn vòng C_6, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; -OH; -NH_2; -C_1-C_6 alkyl; -O(C_1-C_6)alkyl; -C_3-C_6 xycloalkenyl; -NH(C_1-C_6 alkyl); -N(C_1-C_3 alkyl)$_2$; -CH_2N(C_1-C_3 alkyl)$_2$; -S(=O)$_2$-(C_1-C_3 alkyl) hoặc nhóm phenyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl; -C_1-C_6 alkyl và -C_3-C_6 xycloalkenyl có thể được thế độc lập với nhau bằng 1 đến 5 nhóm -F hoặc -CH_3, và

Het là nhóm dị vòng thơm hoặc vòng không thơm có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tố được chọn từ nhóm gồm: N, O và S trong khi có từ 0 đến 3 liên kết đôi, và có thể không được thế hoặc được thế bằng một hay nhiều nguyên tử halogen; -C_1-C_6 alkyl; -C(=O)(C_1-C_3 alkyl); -S(=O)$_2$(C_1-C_3 alkyl) hoặc nhóm benzyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl và -C_1-C_6 alkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi -OH; 1-5 nhóm -F hoặc -CH_3.

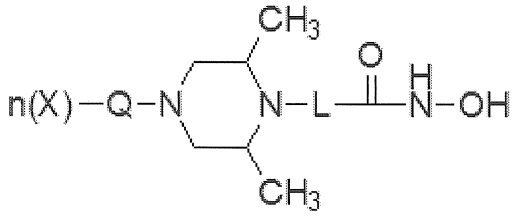
Khi được sử dụng ở đây, "C_0 alkyl" có nghĩa là không có cacbon và do đó biểu diễn một liên kết. Cụ thể là, "-(C_0 alkyl)Ar" có nghĩa là -Ar.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức II hoặc công thức III sau đây:

Công thức II



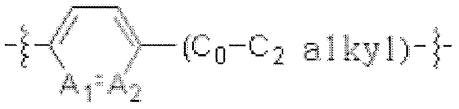
Công thức III

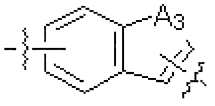
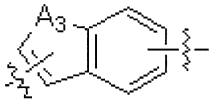
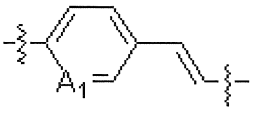


trong đó

* L là -(C_5 alkyl)-; -(C_1-C_2 alkyl)-L_1-; -C(=O)-L_1- hoặc -S(=O)$_2$-L_1-,

trong đó -(C_5 alkyl)- và -(C_1-C_2 alkyl)- có mạch thẳng và có thể không được thế hoặc được thế bằng -CH_3,

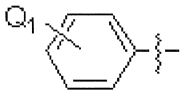
L_1 là -(C_3-C_6) xycloalkyl-;  ;

 ;  hoặc  ,

A_1 và A_2 độc lập với nhau, là -N- hoặc -CR_3-, trong đó cả A_1 và A_2 không cùng là -N-,

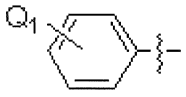
R_3 là nguyên tử hydro; -F hoặc -OH, và

A_3 là -NH- hoặc -O-,

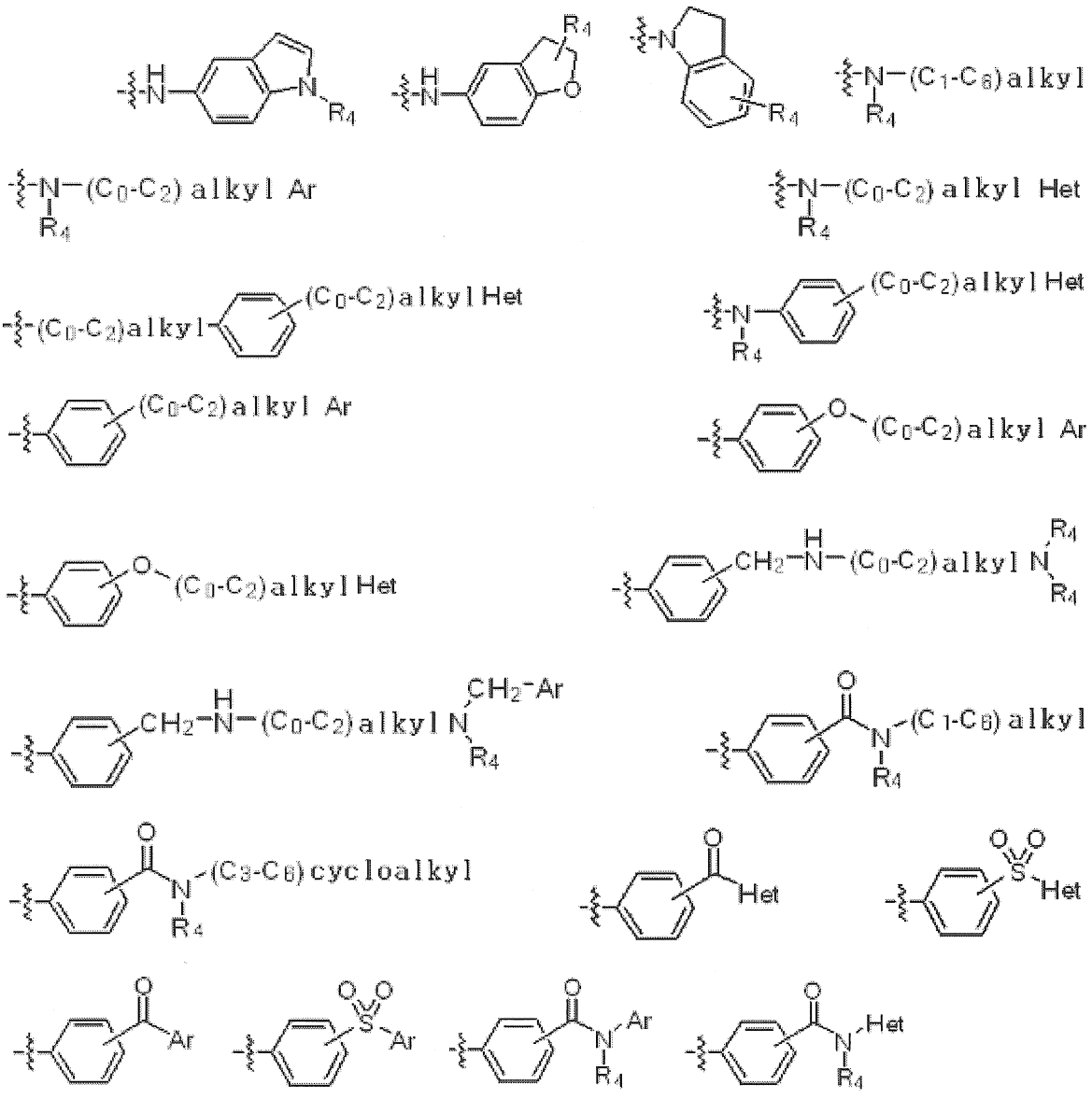
* Q được chọn từ nhóm gồm: -(C_1-C_3)alkyl-; -C(=O)-; -C(=S)-; -S(=O)$_2$- hoặc  ,

trong đó -(C_1-C_3)alkyl- có thể không được thế hoặc được thế bằngđược thế bằng 1 đến 2 nhóm -CH_3 hoặc nguyên tử halogen,

Q_1 là nguyên tử hydro; -F hoặc -Cl,

* n là số nguyên 0, 1 hoặc 2, trong đó n là 0 khi Q là  , n là 1 khi Q là -C(=O)-; -C(=S)- hoặc -S(=O)$_2$- hoặc -(C$_1$-C$_3$)alkyl-, và

* X có thể được chọn từ nhóm gồm: -C$_1$-C$_6$ alkyl; -C$_3$-C$_6$ xycloalkyl; -C$_2$-C$_6$ alkenyl; -C$_3$-C$_6$ xycloalkenyl; -(C$_0$-C$_2$ alkyl)Ar; -OAr; -(C$_0$-C$_2$ alkyl)Het; naphtyl và các nhóm sau:



trong đó R$_4$ là H hoặc -C$_1$-C$_4$ alkyl,

-C$_0$-C$_2$ alkyl, -C$_2$-C$_6$ alkenyl và -C$_1$-C$_6$ alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằngđược thế bằng 1 đến 2 nhóm -CH$_3$; 1-3 nhóm -F,

Ar là nhóm thơm đơn vòng C_6, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; -OH; $-NH_2$; $-C_1-C_6$ alkyl; $-O(C_1-C_6)$alkyl; $-C_3-C_6$ xycloalkenyl; $-NH(C_1-C_6$ alkyl); $-N(C_1-C_3$ alkyl$)_2$; $-CH_2N(C_1-C_3$ alkyl$)_2$; $-S(=O)_2-(C_1-C_3$ alkyl) hoặc nhóm phenyl, trong đó $-C_1-C_3$ alkyl; $-C_1-C_6$ alkyl và $-C_3-C_6$ xycloalkenyl có thể được thế độc lập với nhau bằng 1 đến 5 nhóm -F hoặc $-CH_3$, và

Het là nhóm dị vòng thơm hoặc vòng không thơm có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tố được chọn từ nhóm gồm: N, O và S trong khi có từ 0 đến 3 liên kết đôi, và có thể không được thế hoặc được thế bằng một hay nhiều nguyên tử halogen; $-C_1-C_6$ alkyl; $-C(=O)(C_1-C_3$ alkyl); $-S(=O)_2(C_1-C_3$ alkyl) hoặc nhóm benzyl, trong đó $-C_1-C_3$ alkyl và $-C_1-C_6$ alkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi -OH; 1-5 nhóm -F hoặc $-CH_3$.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, L, Q và X trong công thức I, II và III được định nghĩa như sau:

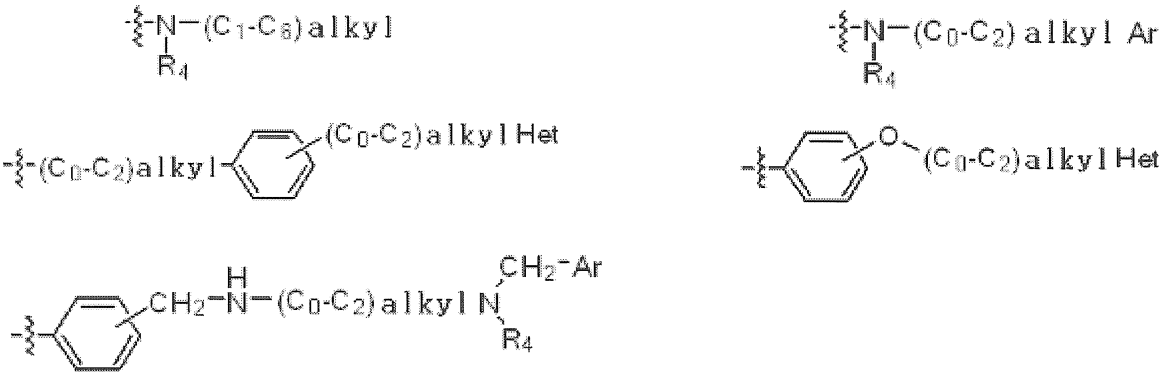
A_1 và A_2 độc lập với nhau, là -N- hoặc $-CR_3-$, trong đó cả A_1 và A_2 không cùng là -N-,

R_3 là nguyên tử hydro; -F hoặc -OH, và

A_3 là -NH- hoặc -O-,

* Q là $-CH_2-$, -C(=O)- hoặc $-S(=O)_2-$, và

* X có thể được chọn từ nhóm gồm: $-C_1-C_6$ alkyl; $-(C_0-C_2$ alkyl)Ar; $-(C_0-C_2$ alkyl)Het; -OAr; hoặc các nhóm sau:

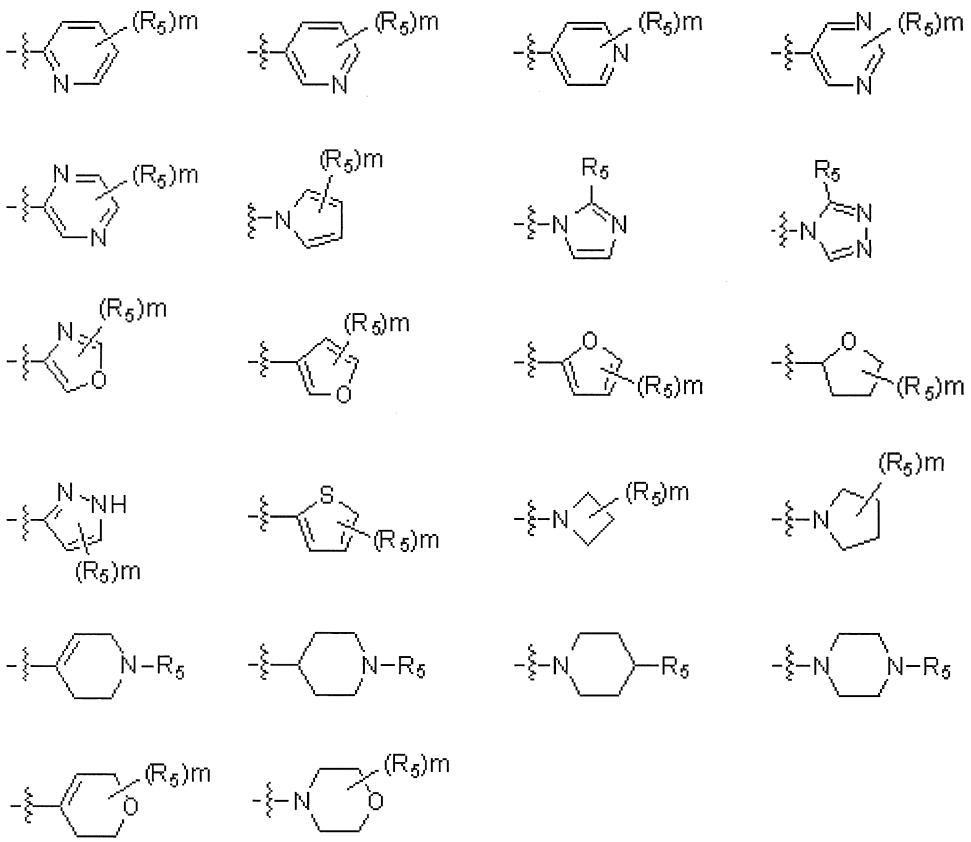


trong đó R_4 là H hoặc -C_1-C_4 alkyl,

-C_0-C_2 alkyl và -C_1-C_6 alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm -CH_3 và/hoặc 1-3 nhóm -F, và

Ar và Het độc lập với nhau và được định nghĩa trong các công thức I đến III.

Theo phương án thực hiện của sáng chế, nhóm dị vòng thơm (Het) được đề cập là X hoặc nhóm thế trong các công thức I đến III nêu trên có thể có cấu trúc được chọn từ nhóm sau:



trong đó:

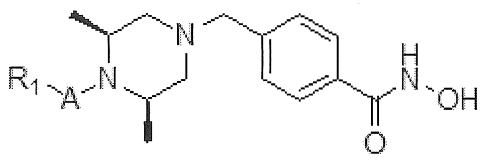
R_5 độc lập với nhau là nguyên tử hydro; -F; -Cl; -C_1-C_6 alkyl; -C(=O)(C_1-C_3 alkyl);
-$S(=O)_2$(C_1-C_3 alkyl) hoặc benzyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl và -C_1-C_6 alkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi-OH; 1-5 nhóm -F hoặc -CH_3,

m là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3, và

Het không được thế khi m là 0, và Het có thể được thế bởi R_5 độc lập khi m là 1, 2 hoặc 3.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-1 sau đây:

Công thức I-1



trong đó:

A là -C(=O)-; -CH_2-; -NH(C=O)-; -C(=S)- hoặc -$S(=O)_2$-, và

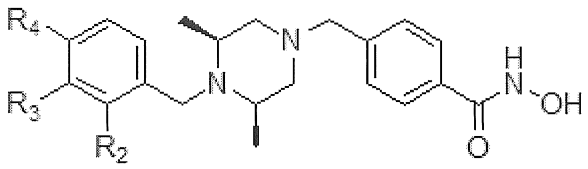
R_1 là C_1-C_4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; C_1-C_4 alkenyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; C_3-C_5 xycloalkyl; -OC_6C_5; -(C_0-C_2 alkyl)CF_3; phenyl (mà có thể không được thế hoặc được thế bằng C_1-C_3 alkyl; pyrol; -OCH_3; -CF_3; -F; -Cl hoặc -OH); pyridyl; furanyl; thiophenyl; benzyl (mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều C_1-C_3 alkyl; pyrol; -OCH_3; -CF_3; -F; -Cl hoặc nhóm –OH); phenethyl; naphtyl; oxazolyl; pyrimidinyl; pyrazolyl hoặc pyrazinyl.

Hợp chất có công thức I-1 tốt nhất là hợp chất 82, 83, 84, 98, 99, 100, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 145, 146, 147, 148, 149, 159, 160, 161, 177, 184, 188, 204, 211, 212, 213, 214, 222, 223, 224, 225, 232, 255, 265, 266, 267, 270, 272,

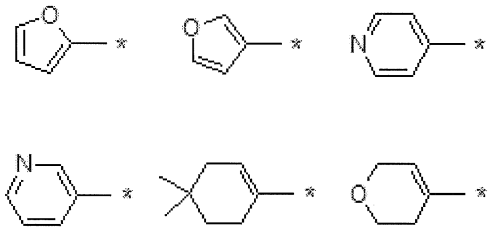
275, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 354, 355, 403, 404 và 405 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I có thể là hợp chất có công thức I-2 sau đây:

Công thức I-2



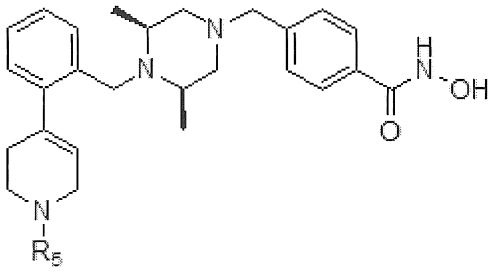
trong đó R_2, R_3 hoặc R_4 độc lập với nhau, có thể là nguyên tử hydro hoặc gốc bất kỳ được chọn từ nhóm sau:



Hợp chất có công thức I-2 tốt nhất là hợp chất 309, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 342, 343, 344, 345, 346 và 347 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-3 sau đây:

Công thức I-3

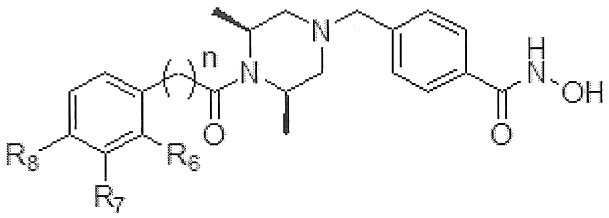


trong đó R_5 có thể được chọn từ nhóm gồm C_1-C_4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; $-COCH_3$; $-CH_2CF_3$ và $-SO_2CH_3$.

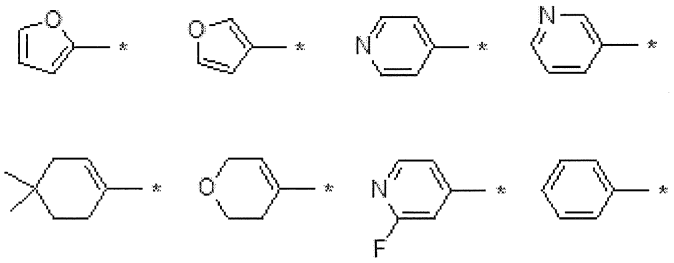
Hợp chất có công thức I-3 tốt nhất là hợp chất 481, 482, 483, 484 và 485 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-4:

Công thức I-4



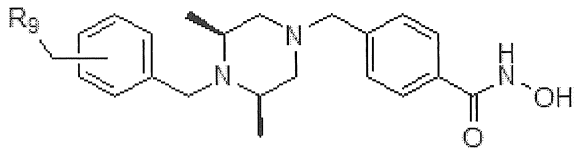
trong đó n là số nguyên 0, 1 hoặc 2, và R_6, R_7 hoặc R_8 độc lập với nhau và có thể là nguyên tử hydro hoặc gốc bất kỳ được chọn từ nhóm sau:

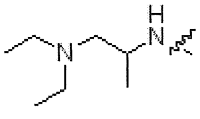


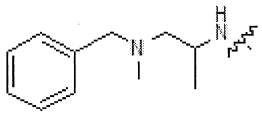
Hợp chất có công thức I-4 tốt nhất là hợp chất 234, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 283, 284, 285, 286, 288, 326 và 340 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-5:

Công thức I-5



trong đó R_9 có thể được chọn từ nhóm gồm: morpholin; piperidin; pyrolidin; azetidin; piperazin; -C_1-C_2 primary hoặc alkylamin bậc hai;  hoặc

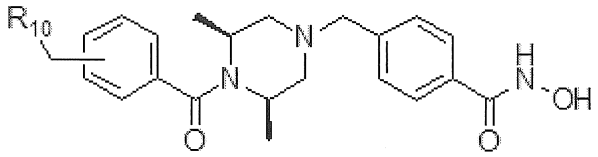


, trong đó pyrolidin có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -F hoặc -Cl, azeditin có thể không được thế hoặc được thế bằng hoặc hoặc nhiều nhóm -F hoặc -Cl, và piperazin có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_1-C_5 alkyl thẳng hoặc phân nhánh; benzyl; -$COCH_3$; -CH_2CF_3 hoặc -SO_2CH_3.

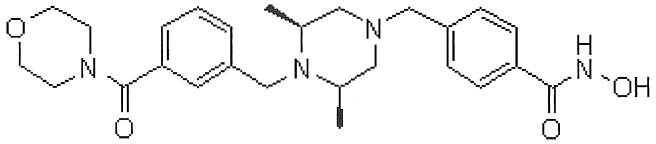
Hợp chất có công thức I-5 tốt nhất là hợp chất 356, 376, 382, 383, 384, 385, 411, 412, 413, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 466, 467, 468 và 486 như được làm rõ dưới đây.

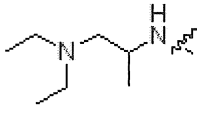
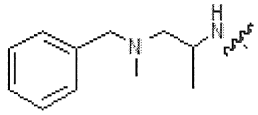
Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-6_A hoặc công thức I-6_B sau đây:

Công thức I-6_A



Công thức I-6_B



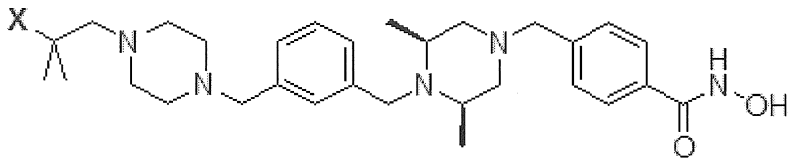
trong đó R_{10} có thể được chọn từ nhóm gồm: pyrolidin; piperidin; C_1-C_2 alkylamin bậc một hoặc bậc hai; piperazin; morpholin;  hoặc  , trong đó pyrolidin có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -F hoặc -Cl, và piperazin có thể không được thế hoặc được thế bằng

một hoặc nhiều nhóm C_1-C_5 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; -$COCH_3$; -CH_2CF_3 hoặc -SO_2CH_3.

Hợp chất có công thức I-6_A tốt nhất là hợp chất 423, 424, 425, 432, 433, 434, 435, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 458, 459, 460, 461, 462 và 463 như được làm rõ dưới đây. Hơn nữa, hợp chất có công thức I-6_B tốt nhất là hợp chất 446 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-7 sau đây:

Công thức I-7

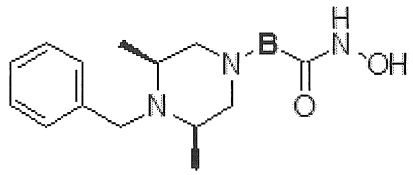


trong đó X có thể được chọn từ nhóm gồm: -OH; -F; -Cl hoặc -Br.

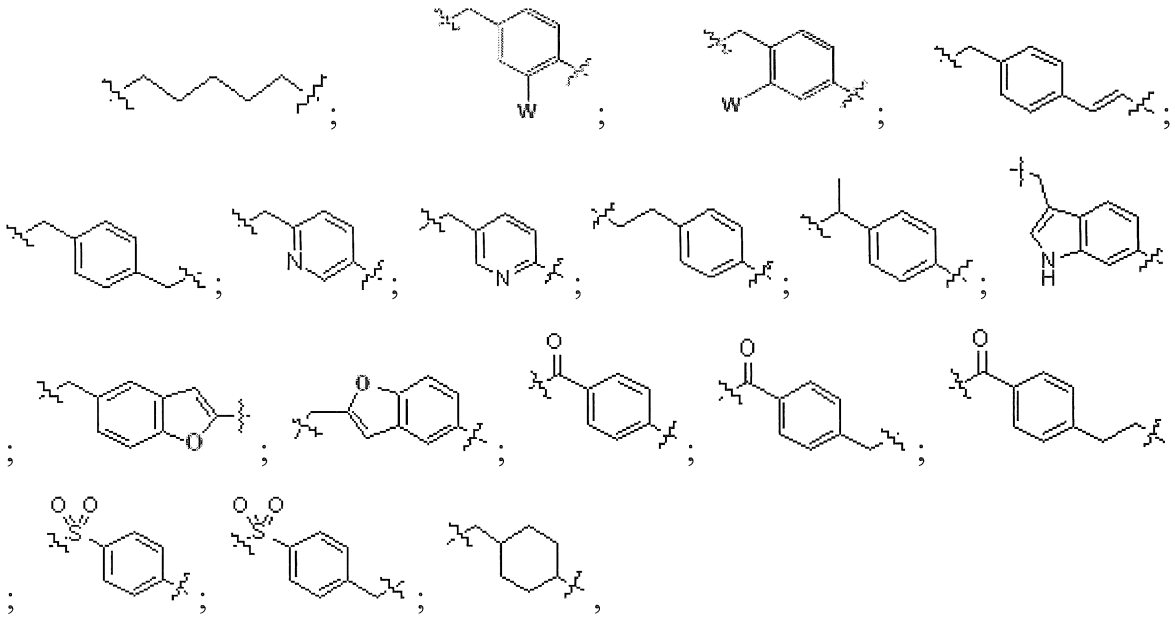
Hợp chất có công thức I-7 tốt nhất là hợp chất 386 và 387 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-8 sau đây:

Công thức I-8



trong đó B có thể được chọn từ nhóm gồm:

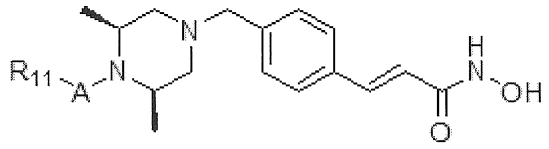


trong đó w là nguyên tử hydro hoặc được thế bởi -F; -Cl hoặc -OH.

Hợp chất có công thức I-8 tốt nhất là hợp chất 154, 171, 172, 173, 194, 218, 219, 520, 571, 574, 652, 812, 813, 814, 818, 820, 822, 823 và 824 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-9 sau đây:

Công thức I-9

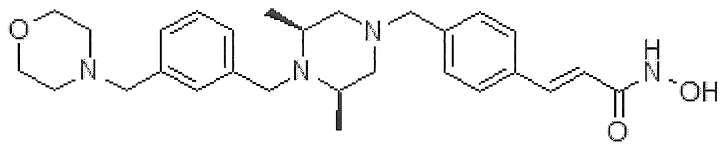


trong đó A là -C(=O)-; -CH_2-; -NH(C=O)-; -C(=S)- hoặc -$S(=O)_2$-, và R_{11} có thể được chọn từ nhóm gồm: furanyl; benzyl; phenyl được thế pyrol hoặc anilinyl được thế pyrol.

Hợp chất có công thức I-9 tốt nhất là hợp chất 321, 322 và 323 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-10 sau đây:

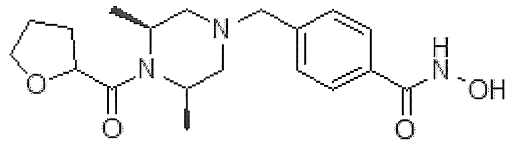
Công thức I-10



Hợp chất có công thức I-10 tốt nhất là hợp chất 472 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-11 sau đây:

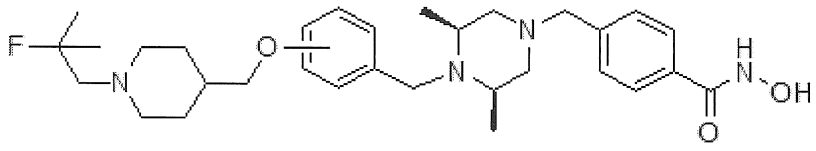
Công thức I-11



Hợp chất có công thức I-11 tốt nhất là hợp chất 402 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-12 sau đây:

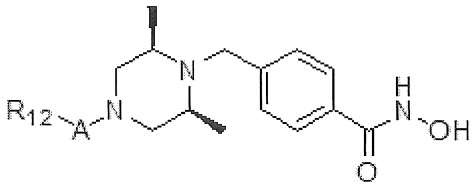
Công thức I-12



Hợp chất có công thức I-12 tốt nhất là hợp chất 380 và 388 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-13 sau đây:

Công thức I-13

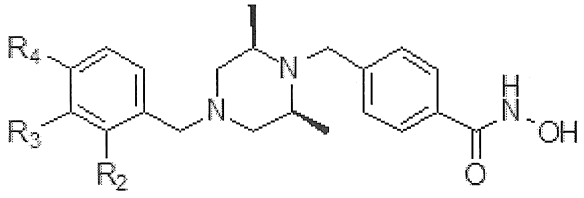


trong đó A là -C(=O)-; -CH_2-; -$CH(CH_3)$-; -NH(C=O)-; -NCH_3(C=O)-; -C(=S)- hoặc -$S(=O)_2$-, và R_{12} có thể được chọn từ nhóm gồm: C_1-C_4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; phenyl (mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; -F; -Cl; CF_3; -OCH_3; -C_1-C_2 alkylamin bậc một hoặc bậc hai; -SO_2CH_3; thiophenyl; pyrol; pyrazol; furanyl; triazolyl hoặc imidazolyl); pyridinyl; thiophenyl; furanyl; benzyl (mà có thể không được thế hoặc được thế bằng -F, -Cl hoặc -OCH_3); indol (mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh), dihydrobenzofuranyl; phenylamin (mà có thể không được thế hoặc được thế bằng C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh); indolin hoặc naphtyl.

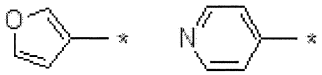
Hợp chất có công thức I-13 tốt nhất là hợp chất 80, 81, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 118, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 183, 185, 186, 187, 189, 196, 197, 215, 220, 230, 231, 233, 256, 268, 271, 273, 274, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304 và 305 như được làm rõ dưới đây.

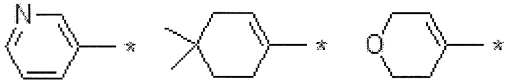
Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-14 sau đây:

Công thức I-14



trong đó R_2, R_3 và R_4 độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc gốc bất kỳ được chọn từ nhóm gồm:

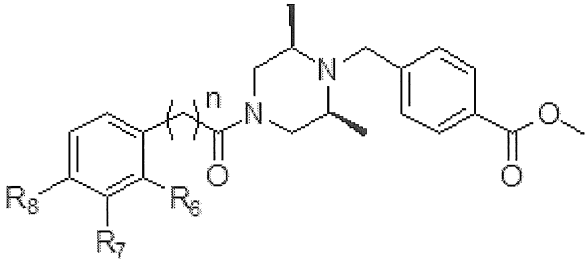




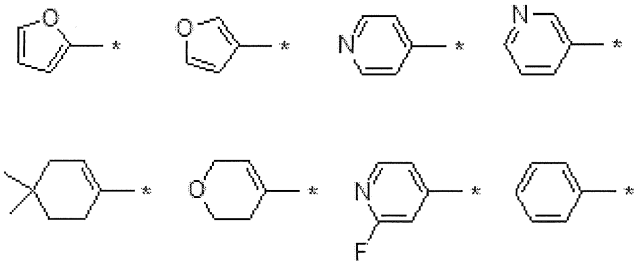
Hợp chất có công thức I-14 tốt nhất là hợp chất 348, 349, 350, 351, 352, 396, 400 và 401 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-15 sau đây:

Công thức I-15



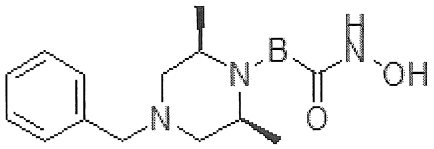
trong đó n là số nguyên 0, 1 hoặc 2, và R_6, R_7 và R_8 độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc gốc bất kỳ được chọn từ nhóm gồm:



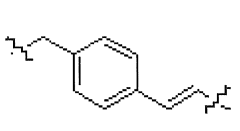
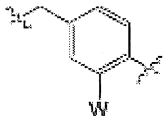
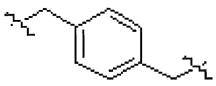
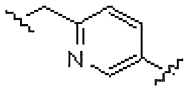
Hợp chất có công thức I-15 tốt nhất là hợp chất 250, 251, 252, 253, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 276, 277, 278, 279 và 280 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-16 sau đây:

Công thức I-16



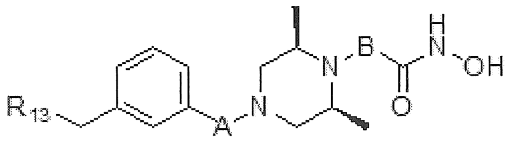
trong đó B có thể được chọn từ nhóm gồm:

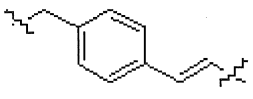
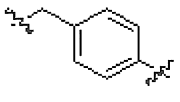
 ;  ;  hoặc  , trong đó w có thể không được thế hoặc được thế bằng -F hoặc -Cl.

Hợp chất có công thức I-16 tốt nhất là hợp chất 174, 175, 176 và 195 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-17 sau đây:

Công thức I-17

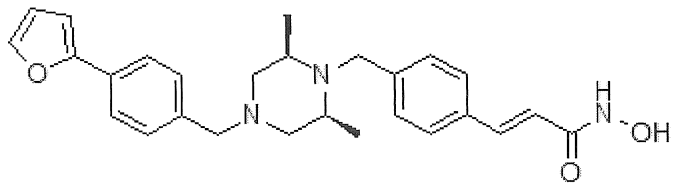


trong đó A là -C(=O)-; -CH_2-; -NH(C=O)-; -C(=S)- hoặc -$S(=O)_2$-, và B có thể được chọn từ nhóm gồm:  hoặc  . Ngoài ra, R_{13} có thể được chọn từ nhóm gồm: pyrolidin và -C_1-C_2 alkylamin bậc một hoặc bậc hai.

Hợp chất có công thức I-17 tốt nhất là hợp chất 475, 476, 478, 479, 480 và 487 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-18 sau đây:

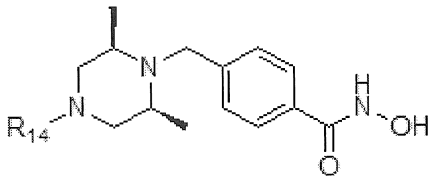
Công thức I-18

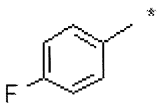


Hợp chất có công thức I-18 tốt nhất là hợp chất 477 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-19 sau đây:

Công thức I-19

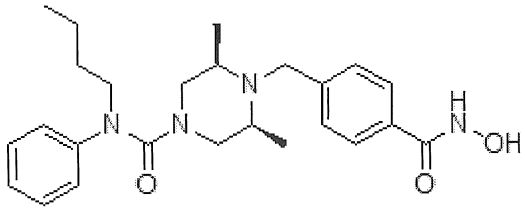


trong đó R_{14} có thể được chọn từ nhóm gồm:  hoặc  .

Hợp chất có công thức I-19 tốt nhất là hợp chất 119 và 193 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-20 sau đây:

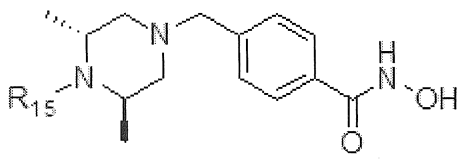
Công thức I-20

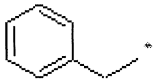
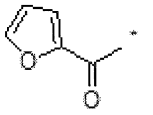


Hợp chất có công thức I-20 tốt nhất là hợp chất 198 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-21 sau đây:

Công thức I-21

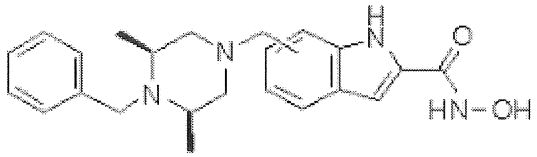


trong đó R_{15} có thể được chọn từ nhóm gồm:  hoặc  .

Hợp chất có công thức I-21 tốt nhất là hợp chất 248 và 249 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-22 sau đây:

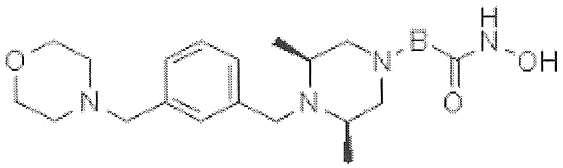
Công thức I-22



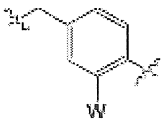
Hợp chất có công thức I-22 tốt nhất là hợp chất 569 và 573 như được làm rõ dưới đây.

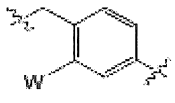
Hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức I-23 sau đây:

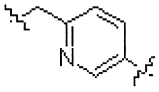
Công thức I-23

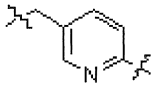


trong đó B có thể được chọn từ nhóm gồm:



; 

; 

hoặc 

, trong đó w là nguyên tử hydro; -F; -Cl hoặc -OH.

Hợp chất có công thức I-23 tốt nhất là hợp chất 609, 653 và 696 như được làm rõ dưới đây.

Hợp chất có công thức I, công thức II, công thức III và các công thức I-1 đến I-23 được trình bày trên bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Tên các hợp chất dẫn xuất dimetylpiperazin

Số	Tên hợp chất
080	4-(((2S,6R)-4-benzoyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
081	4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
082	4-(((3R,5S)-4-axetyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
083	4-(((3R,5S)-4-benzoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
084	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
098	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
099	(2S,6R)-N-(3-clophenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
100	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
103	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-isopropyl-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
104	(3R,5S)-N-(3-clophenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-

Số	Tên hợp chất
	1-carboxamit
105	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
106	4-(((2S,6R)-4-(4-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
107	4-(((2S,6R)-4-(3-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
108	4-(((2S,6R)-4-(2-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
109	4-(((2S,6R)-4-((4-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
110	4-(((2S,6R)-4-((2-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
111	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
112	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-nicotinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
113	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(pyridin-3-ylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
114	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
115	4-(((2S,6R)-4-(furan-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
118	4-(((2S,6R)-4-(2-clobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
119	4-(((2R,6S)-4-(4-flophenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
120	4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
121	4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
122	4-(((3R,5S)-4-(4-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
123	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
125	4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
126	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
127	4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
128	4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
145	4-(((3R,5S)-4-(furan-2-ylmetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
146	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
147	4-(((3R,5S)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
148	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
149	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
154	6-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-hydroxyhexanamit
159	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
160	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-carboxamit
161	(2S,6R)-N-benzyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
162	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
163	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(2-metoxyphenyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
164	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(3-metoxyphenyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
165	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(4-metoxyphenyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
166	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-carboxamit
167	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-carboxamit
168	(3R,5S)-N-benzyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit

Số	Tên hợp chất
171	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit
172	(E)-3-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
173	2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit
174	4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit
175	(E)-3-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
176	2-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit
177	phenyl (2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat
183	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
184	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
185	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)piperazin-1-carboxamit
186	(3R,5S)-N-(3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
187	(3R,5S)-N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
188	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-phenylpropanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
189	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(m-tolylcarbamothioyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
193	4-(((2S,6R)-4-(2-flo-2-metylpropyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
194	6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxynicotinamit
195	6-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxynicotinamit
196	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N,3,5-trimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
197	N-hydroxy-4-(((2S,6R)-4-(indolin-1-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
198	(3R,5S)-N-butyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
204	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4,4,4-triflobutyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
211	4-(((3R,5S)-4-(2-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
212	4-(((3R,5S)-4-(2,5-diflobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
213	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
214	4-(((3R,5S)-4-(3,5-bis(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
215	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
218	4-(2-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-N-hydroxybenzamit
219	4-(1-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-N-hydroxybenzamit
220	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
222	4-(((3R,5S)-4-(2-(3-flophenyl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
223	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(3-(triflometyl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
224	4-(((3R,5S)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
225	4-(((3R,5S)-4-(3-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
230	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(3-metoxybenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit (Muối axit trifloaxetic)
231	(3R,5S)-N-(3-flobenzyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
232	(2S,6R)-N-(3-flobenzyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
233	4-(((2S,6R)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
234	4-(((3R,5S)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
242	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
243	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
244	4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
245	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
246	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
247	4-(((3R,5S)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
248	4-(((3R,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
249	4-(((3R,5R)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
250	4-(((2S,6R)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
251	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
252	4-(((2S,6R)-4-(2-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
253	4-(((2S,6R)-4-(2-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
255	4-(((3R,5S)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
256	4-(((2S,6R)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
257	4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
258	4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
259	4-(((2S,6R)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
260	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
261	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
262	4-(((2S,6R)-4-(3-(2-flopyridin-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
263	4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
265	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
266	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
267	4-(((3R,5S)-4-(3-clo-2-(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
268	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-

Số	Tên hợp chất
	hydroxybenzamit
270	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-isopentyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic)
271	N-hydroxy-4-(((2S,6R)-4-isopentyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic)
272	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
273	N-hydroxy-4-(((2S,6R)-4-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic)
274	4-(((2S,6R)-4-butyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
275	4-(((3R,5S)-4-butyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
276	4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
277	4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
278	4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
279	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
280	4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
283	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
284	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
285	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
286	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
288	4-(((3R,5S)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
290	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-metylbenzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
291	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(4-metoxybenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic)
292	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-pivaloylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
293	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propionylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
294	4-(((3R,5S)-4-butyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
295	4-(((3R,5S)-4-(xyclopropancacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
296	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-isobutyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit

Số	Tên hợp chất
	(Muối axit trifloaxetic)
297	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
298	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
299	4-(((2S,6R)-4-(4-(dimetylamino)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
300	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
301	4-(((2S,6R)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
302	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(thiophen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
303	4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
304	4-(((2S,6R)-4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
305	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
309	4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
321	(2S,6R)-N-(3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)-4-(4-((E)-3-(hydroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit

Số	Tên hợp chất
322	(E)-3-(4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
323	(E)-3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
326	4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
327	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
328	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
329	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
330	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
331	4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
332	4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
340	4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
342	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
343	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-

Số	Tên hợp chất
	hydroxybenzamit
344	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
345	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
346	4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
347	4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
348	4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
349	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
350	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
351	4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
352	4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
354	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(oxazol-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
355	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrimidin-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
356	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
376	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
380	4-(((3R,5S)-4-(3-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
382	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
383	4-(((3R,5S)-4-(3-(((R)-3-floropyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
384	4-(((3R,5S)-4-(3-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
385	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
386	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
387	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
388	4-(((3R,5S)-4-(4-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
396	4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
400	4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-

Số	Tên hợp chất
	2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
401	4-(((2S,6R)-4-(4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
402	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
403	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(1H-pyrazol-3-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
404	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrazin-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
405	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-isonicotinoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
411	4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-floropyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
412	4-(((3R,5S)-4-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
413	4-(((3R,5S)-4-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
423	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
424	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
425	4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
426	4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-

Số	Tên hợp chất
	N-hydroxybenzamit
427	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
428	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
429	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
430	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
431	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
432	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
433	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
434	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
435	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
439	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
440	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
441	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
442	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
443	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
444	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
446	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholin-4-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
452	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
453	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
454	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
455	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
456	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
457	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
458	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-

Số	Tên hợp chất
	N-hydroxybenzamit
459	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
460	4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-floropyrolidin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
461	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
462	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
463	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
466	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
467	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
468	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
472	(E)-3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
475	(E)-3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
476	(E)-3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit

Số	Tên hợp chất
477	(E)-3-(4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
478	4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (muối hydro clorua)
479	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
480	(E)-3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
481	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
482	4-(((3R,5S)-4-(2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
483	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
484	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(2-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
485	4-(((3R,5S)-4-(2-(1-etyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
486	4-(((3R,5S)-4-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (muối hydro clorua)
487	(E)-3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
520	3-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-6-

Số	Tên hợp chất
	carboxamit
569	5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-2-carboxamit
571	5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzofuran-2-carboxamit
573	6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-2-carboxamit
574	2-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzofuran-5-carboxamit
609	5-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxypicolinamit
652	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N,2-dihydroxybenzamit
653	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N,2-dihydroxybenzamit
696	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-hydroxybenzamit
812	5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxypicolinamit
813	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-hydroxybenzamit
814	4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)-N-hydroxybenzamit
818	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)-N-hydroxybenzamit
820	2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit

Số	Tên hợp chất
822	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxyxyclohexan-1-carboxamit
823	2-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit
824	3-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)-N-hydroxypropanamit

Tốt hơn là, hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm gồm các hợp chất 081, 082, 083, 084, 098, 099, 100, 106, 107, 108, 109, 110, 112, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 145, 146, 147, 148, 149, 159, 160, 161, 171, 173, 174, 175, 177, 186, 188, 193, 194, 195, 196, 198, 211, 214, 219, 248, 249, 250, 251, 252, 255, 265, 266, 267, 272, 283, 284, 285, 286, 292, 295, 297, 305, 326, 328, 329, 330, 332, 342, 343, 344, 345, 346, 349, 354, 356, 376, 380, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 403, 411, 413, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 452, 453, 454, 455, 456, 467, 468, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 569, 696, 813 và 823. Tốt nhất là, hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm gồm các hợp chất 082, 083, 084, 098, 100, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 145, 146, 148, 149, 159, 160, 161, 171, 174, 177, 194, 211, 249, 255, 283, 305, 326, 328, 329, 330, 332, 342, 343, 344, 345, 346, 349, 354, 356, 376, 382, 383, 387, 388, 411, 413, 431, 439, 441, 444, 452, 453, 454, 467, 468, 481, 482, 483, 484, 485, 696 và 813.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối dược dụng" có nghĩa là muối bất kỳ mà thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm. Mặc dù không bị giới hạn, nhưng các ví dụ cụ thể của muối dược dụng bao gồm: các muối của ion vô cơ như canxi, kali, natri hoặc magie, các muối của axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromic, axit iodic, axit percloric hoặc axit sulfuric, cá muối của axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit maleic, axit sucxinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit madelic, axit propionic, axit lactic,

axit glycolic, axit gluconic, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascorbic, axit cacbonic, axit vanillic, axit hydroiodic, hoặc các axit hữu cơ khác, muối của axit sulfonic như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic hoặc axit naphtalensulfonic, muối của axit amin như glyxin, arginin hoặc lysin, và muối của amin như trimetylamin, trietylamin, amoniac, pyridin hoặc picolin.

Theo sáng chế, tốt nhất là muối dược dụng bao gồm muối của axit clohydric, axit trifloaxetic, axit xitric, axit bromic, axit maleic, axit phosphoric, axit sulfuric, axit tartaric hoặc một số axit khác, và ví dụ tốt nhất về hợp chất bao gồm 230, 245, 250, 251, 253, 266, 270, 271, 273, 274, 275, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 478 và 486 như được làm rõ sau đây.

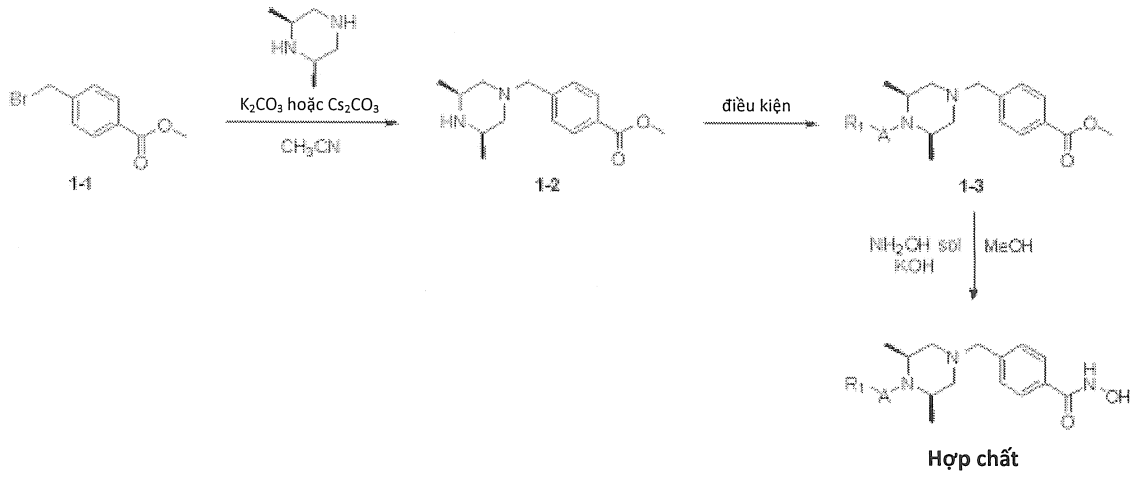
Hợp chất có công thức I có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng, và do đó có thể tồn tại ở dạng raxemat (chất triệt quang), hỗn hợp raxemic (triệt quang), đồng phân đối hình đơn, hỗn hợp các đồng phân phi đối hình, và các đồng phân phi đối hình riêng lẻ. Các hợp chất của công thức I có thể được tách thành các đồng phân bằng phương pháp thông thường trong lĩnh vực hóa dược, cụ thể như sắc ký cột hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Ngoài ra, các đồng phân lập thể của các hợp chất của công thức I có thể được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp đồng phân lập thể cụ thể sử dụng nguyên liệu khởi đầu tinh khiết về quang học và/hoặc chất phản ứng có cấu hình đã biết.

Phương pháp sản xuất các chất ức chế HDAC6

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất của công thức I, đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó.

Phương pháp tốt nhất để sản xuất các hợp chất của công thức I, đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó được trình bày trên các sơ đồ phản ứng 1-23 dưới đây, và ngoài ra còn bao gồm các biến thể được hiểu rõ bởi người có trình độ trung bình trung lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ phản ứng 1



Điều kiện: a) R_1-CH_2-Br (hoặc -I, -Cl, -OTf, -OMs), K_2CO_3 (hoặc Cs_2CO_3)/CH_3CN (hoặc dimetylformamit: DMF); b) R_1-CHO, $Na(CN)BH_3$, axit axetic/tetrahydrofuran (AcOH/THF); c) R_1-COCl, trietanolamin (TEA)/CH_2Cl_2; d) R_1CO_2H, hydroxybenzotriazol (HOBt), 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit (EDCI), N,N-Diisopropyletylamin (DIPEA)/CH_2Cl_2; e) R_1-NCO, TEA/CH_2Cl_2; f) 4-nitrophenyl 3-flobenzylcarbamat, TEA/DMF; g) anhydrit axetic (Ac_2O), TEA/CH_2Cl_2; h) R_1-SO_2Cl, TEA/CH_2Cl_2; i) R_1CO_2H, 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (HATU), DIPEA/DMF.

Bảng 2

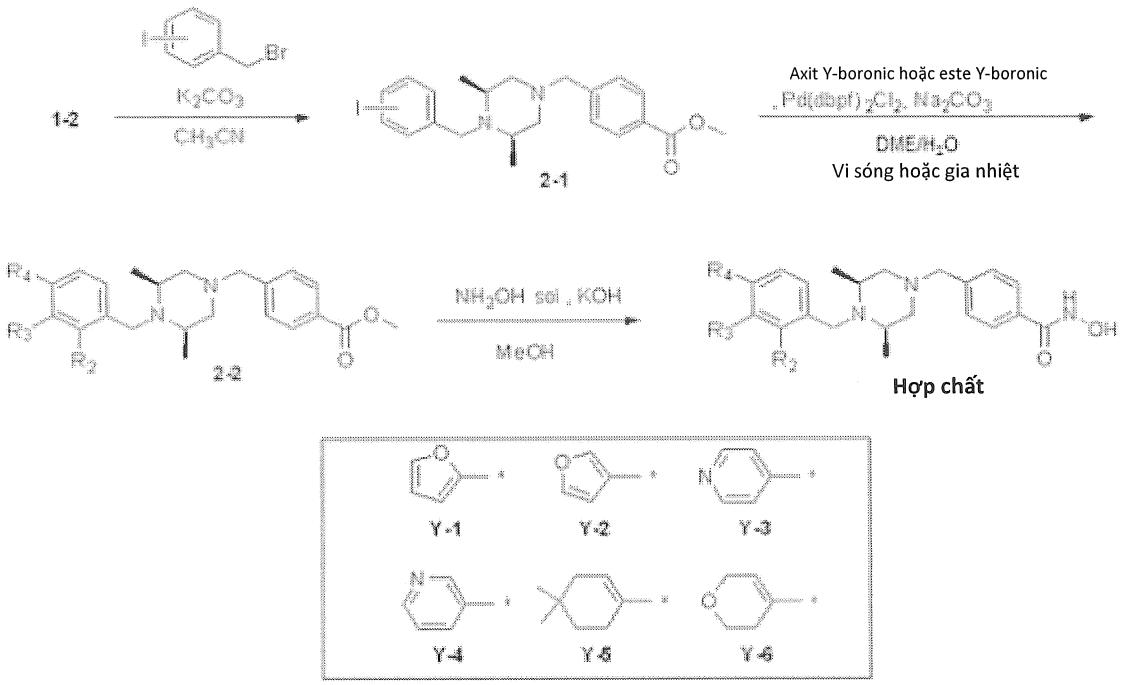
Hợp chất	A	R_1	Điều kiện
82	C=O	metyl	g
83	C=O	phenyl	c
84	CH_2	phenyl	a
98	NH(C=O)	2-propyl	e
99	NH(C=O)	3-clophenyl	e
100	SO_2	phenyl	h
120	C=O	2-clophenyl	c
121	C=O	3-clophenyl	c
122	C=O	4-clophenyl	c
123	C=O	2-pyridyl	c
125	C=O	2-furanyl	c
126	C=O	2-thiophenyl	c
127	CH_2	2-clophenyl	a
128	CH_2	3-clophenyl	a
145	CH_2	furan-2-yl	b
146	C=O	benzyl	c
147	CH_2	metyl	a
148	CH_2	etyl	a
149	CH_2	1,1,1-triflometyl	a
159	NH(C=O)	phenyl	e
160	NH(C=O)	2-metylphenyl	e

Hợp chất	A	R_1	Điều kiện
161	NH(C=O)	benzyl	e
177	C=O	phenol	c
184	CH_2	benzyl	b
188	C=O	phenethyl	c
204	CH_2	1,1,1,-triflopropyl	a
211	CH_2	2-flophenyl	a
212	CH_2	2,5-diflophenyl	a
213	CH_2	2,4,5-triflophenyl	a
214	CH_2	3,5-bis(triflometyl)phenyl	a
222	C=O	3-flobenzyl	d
223	C=O	3-(triflometyl)benzyl	d
224	C=O	3-clobenzyl	d
225	CH_2	3-flophenyl	a
232	NH(C=O)	3-flobenzyl	f
255	CH_2	3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl	a
265	CH_2	naphtalen-2-yl	a
266	CH_2	pyridin-4-yl	a
267	CH_2	3-clo-2-(triflometyl)phenyl	a
270	CH_2	4-isobutyl	a
272	CH_2	2-metylprop-1-en-1-yl	a
275	CH_2	propyl	a

Hợp chất	A	R_1	Điều kiện
290	C=O	4-metylphenyl	c
291	C=O	4-metoxyphenyl	c
292	C=O	tert-butyl	c
293	C=O	etyl	c
294	C=O	propyl	c
295	C=O	xyclopropyl	c
296	C=O	isopropyl	c
297	C=O	isobutyl	c
354	CH_2	oxazol-4-yl	a
355	CH_2	pyrimidin-5-yl	a
403	C=O	1H-pyrazol-3-yl	i
404	C=O	2-pyrazinyl	i
405	C=O	4-pyridyl	c

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 1 trên đây, nhóm amin của (2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa với metyl(4-bromometyl)benzoat để điều chế hợp chất 1-2, hợp chất mà tiếp đó được cho vào phản ứng alkyl hóa, phản ứng axyl hóa hoặc phản ứng khử amin dưới điều kiện a) đến i), qua đó điều chế hợp chất 1-3. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 1-3 được cho phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit để điều chế các hợp chất 82, 83, 84, 98, 99, 100, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 145, 146, 147, 148, 149, 159, 160, 161, 177, 184, 188, 204, 211, 212, 213, 214, 222, 223, 224, 225, 232, 255, 265, 266, 267, 270, 272, 275, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 354, 355, 403, 404 và 405.

Sơ đồ phản ứng 2



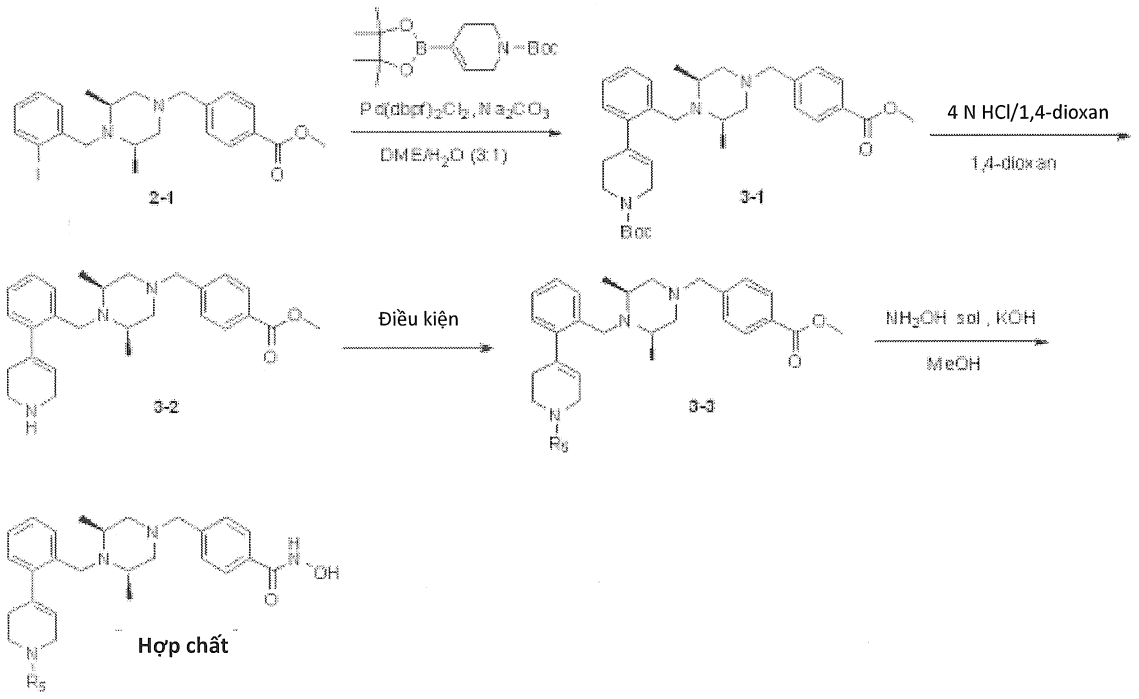
Bảng 3

Hợp chất	R_2	R_3	R_4
309	H	H	Y-2
327	Y-1	H	H
328	Y-2	H	H
329	Y-3	H	H
330	Y-4	H	H
331	Y-5	H	H
332	Y-6	H	H
342	H	Y-1	H
343	H	Y-2	H
344	H	Y-4	H

Hợp chất	R_2	R_3	R_4
345	H	Y-3	H
346	H	Y-6	H
347	H	Y-5	H

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 2 trên đây, hợp chất 1-2 được alkyl hóa để tạo thành hợp chất 2-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng Suzuki với axit boronic hoặc este boronic chứa từng hợp chất Y-1 đến Y-6, qua đó điều chế hợp chất 2-2. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 2-2 được cho phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hidroxit để điều chế các hợp chất 309, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 342, 343, 344, 345, 346 và 347.

Sơ đồ phản ứng 3



Điều kiện: a) MsCl, TEA/CH_2Cl_2; b) Ac_2O, TEA/CH_2Cl_2; c) R_5-OTf, K_2CO_3/CH_3CN; d) R_5-X, TEA/CH_2Cl_2.

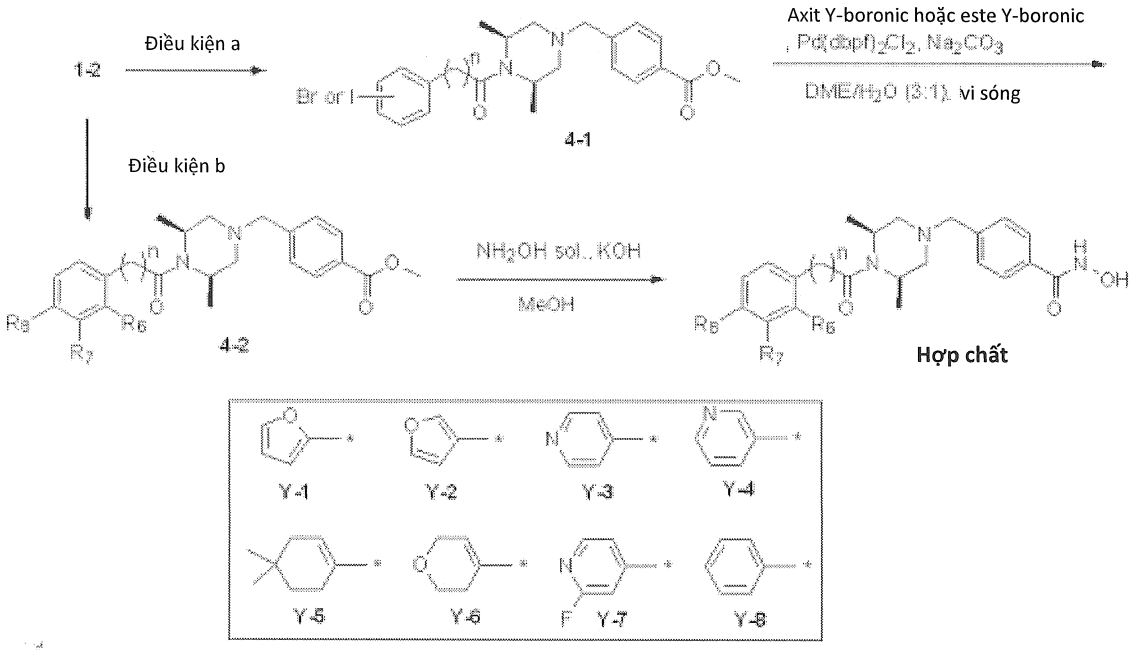
Bảng 4

Hợp chất	R_5	Điều kiện
481	metansulfonyl	a
482	axetyl	b
483	2,2,2-trifloetyl	c
484	isopropyl	d
485	etyl	d

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 3 trên đây, hợp chất 2-1 được xử lý bằng phản ứng Suzuki với tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat để điều chế hợp chất 3-1, hợp chất mà tiếp đó được khử nhóm bảo vệ dưới điều kiện axit, qua đó điều chế hợp chất 3-2.

Hợp chất được điều chế 3-2 được đưa vào dung dịch phản ứng dưới điều kiện a) đến d) nêu trên để điều chế hợp chất 3-3, hợp chất mà tiếp đó được cho phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế các hợp chất 481, 482, 483, 484 và 485.

Sơ đồ phản ứng 4



Điều kiện: a) (iodo, clo hoặc bromo)benzoyl clorua, TEA/CH_2Cl_2; b) axit 2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetic, HOBt, EDCI, DIPEA/CH_2Cl_2.

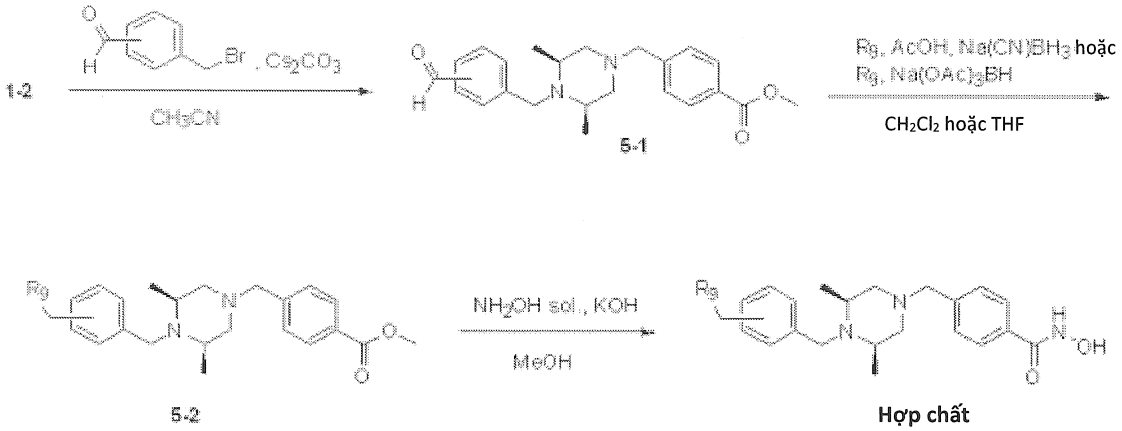
Bảng 5

Hợp chất	n	R_6	R_7	R_8	Điều kiện
234	1	H	Y-8	H	b
242	0	H	Y-1	H	a
243	0	H	Y-2	H	a
244	0	H	Y-6	H	a
245	0	H	Y-3	H	a
246	0	H	Y-4	H	a
247	0	H	Y-5	H	a
283	0	Y-1	H	H	a
284	0	Y-2	H	H	a
285	0	Y-3	H	H	a
286	0	Y-4	H	H	a
288	0	Y-5	H	H	a
326	0	Y-6	H	H	a
340	0	H	H	Y-1	a

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 4 trên đây, hợp chất 1-2 được phản ứng với benzoyl clorua hoặc benzoyl bromua để điều chế hợp chất 4-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng Suzuki với axit boronic hoặc este boronic chứa từng hợp chất hợp chất Y-1 đến Y-8, qua đó điều chế hợp chất 4-2. Ngoài ra, hợp chất 1-2 được xử lý bằng phản ứng gắn amit với axit 2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetic, qua đó điều chế hợp chất 4-2. Hợp chất được điều chế 4-2 được phản ứng với dung

dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 234, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 283, 284, 285, 286, 288, 326 và 340.

Sơ đồ phản ứng 5



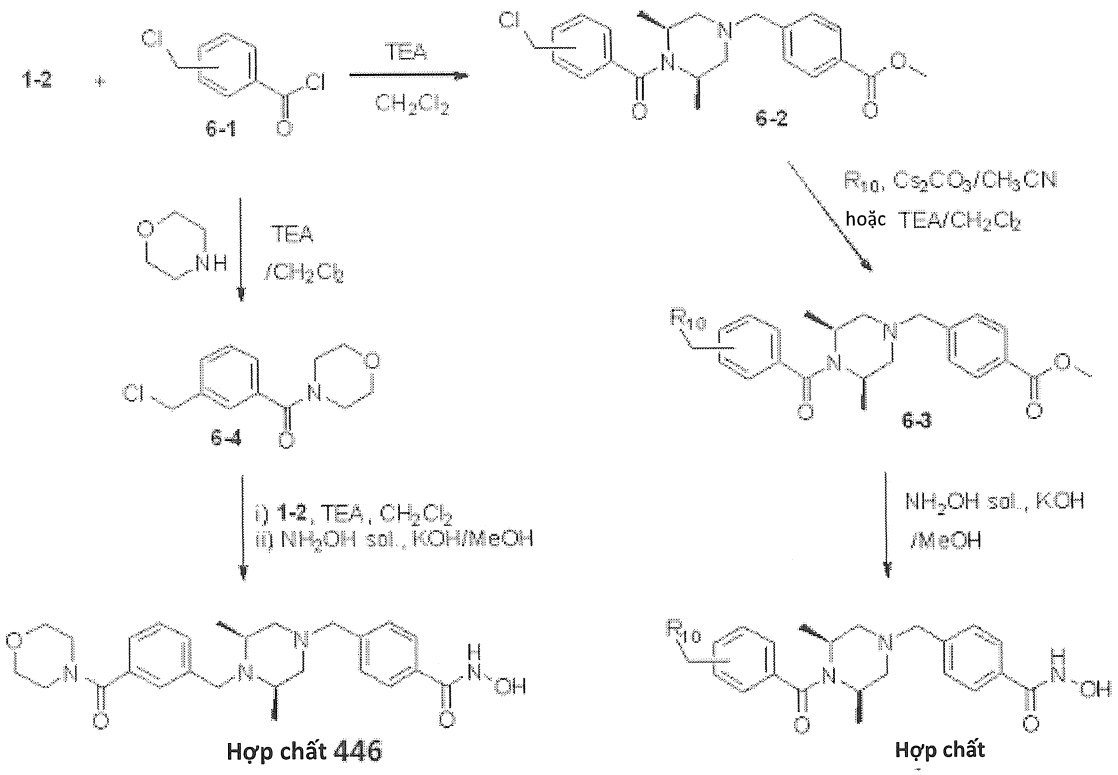
Bảng 6

Hợp chất	Vị trí	R_9
356	meta	morpholin
376	para	morpholin
382	meta	piperidin
383	meta	(R)-3-floropyrolidin
384	meta	3,3-difloazetidin
385	meta	4-benzylpiperazin
411	para	(R)-3-floropyrolidin
412	para	3,3-difloazetidin
413	para	4-benzylpiperazin
426	meta	N,N-dietylamin

Hợp chất	Vị trí	R_9
427	meta	pyrolidin
428	meta	4-metylpiperazin
429	meta	4-etylpiperazin
430	meta	4-isopropylpiperazin
431	meta	4-axetylpiperazin
452	meta	4-metansulfonylpiperazin
453	meta	4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin
454	meta	4-isopentylpiperazin
455	meta	N,N-dietylpropan-1,2-diamin
456	meta	N-benzyl-N-metylpropan-1,2-diamin
457	ortho	morpholin
466	para	pyrolidin
467	para	piperidin
468	para	4-metylpiperazin
486	para	4-axetylpiperazin

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 5 trên đây, hợp chất 1-2 được xử lý bằng phản ứng thế với ortho-, meta- hoặc para-(bromometyl)benzaldehit để điều chế hợp chất 5-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng khử amin với hợp chất amin, qua đó điều chế hợp chất 5-2. Cuối cùng, hợp chất amin được điều chế 5-2 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 356, 376, 382, 383, 384, 385, 411, 412, 413, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 466, 467, 468 và 486.

Sơ đồ phản ứng 6



Bảng 7

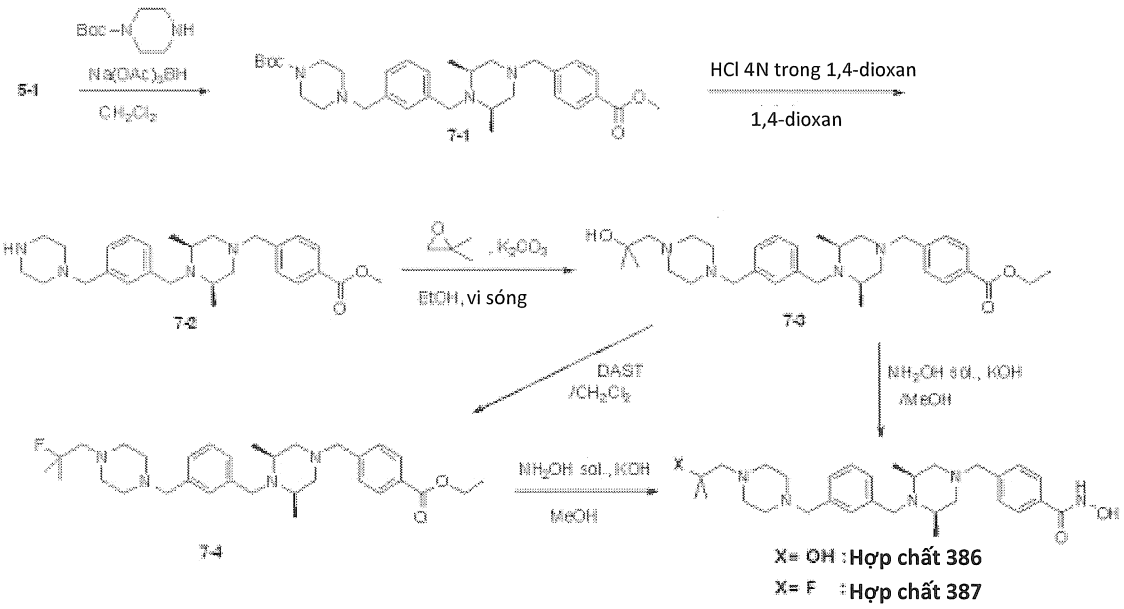
Hợp chất	Vị trí	R_{10}
423	meta	pyrolidin
424	meta	piperidin
425	meta	N,N-dietylamin
432	meta	4-metylpiperazin
433	meta	4-etylpiperazin
434	meta	4-isopropylpiperazin
435	meta	4-axetylpiperazin
439	meta	morpholin
440	meta	N,N-dietylpropan-1,2-diamin

Hợp chất	Vị trí	R_{10}
441	meta	N-benzyl-N-metylpropan-1,2-diamin
442	meta	4-isopentylpiperazin
443	meta	4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin
444	meta	4-metansulfonylpiperazin
458	para	morpholin
459	para	piperidin
460	para	(R)-3-flopyrolidin
461	para	pyrolidin
462	para	4-metylpiperazin
463	para	4-metansulfonylpiperazin

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 6 trên đây, hợp chất 6-1 được điều chế và được xử lý bằng phản ứng axyl hóa với hợp chất 1-2 để điều chế hợp chất 6-2. Hợp chất được điều chế 6-2 được xử lý bằng phản ứng thế với hợp chất amin để điều chế hợp chất 6-3, hợp chất mà tiếp đó được cho phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 423, 424, 425, 432, 433, 434, 435, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 458, 459, 460, 461, 462 và 463.

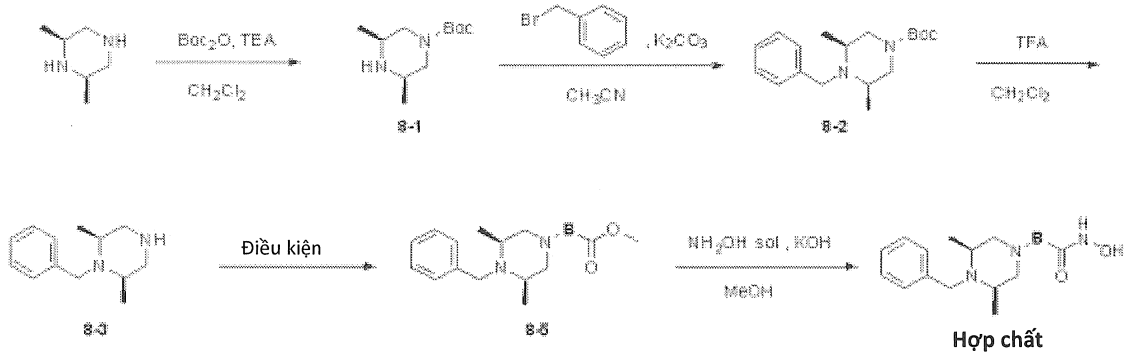
Ngoài ra, hợp chất 6-1 được phản ứng với morpholin để điều chế hợp chất 6-4. Hợp chất được điều chế 6-4 và hợp chất 1-2 được xử lý bằng phản ứng thế, và tiếp đó được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 446.

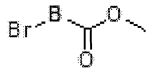
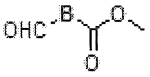
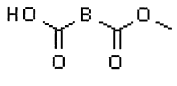
Sơ đồ phản ứng 7



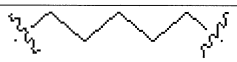
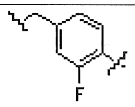
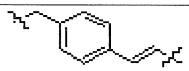
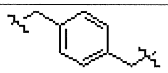
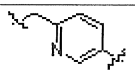
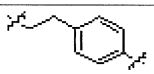
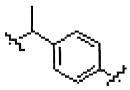
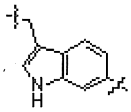
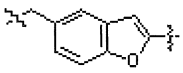
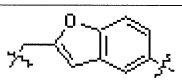
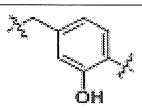
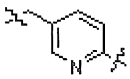
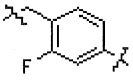
Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 7, hợp chất 5-1 được xử lý bằng phản ứng khử amin với 4-tert-butyl piperazin-1-carboxylat, và tiếp đó được khử nhóm bảo vệ dưới điều kiện axit để điều chế hợp chất 7-2. Hợp chất được điều chế 7-2 được phản ứng với 2,2-dimetyloxiran để điều chế hợp chất 7-3, hợp chất mà tiếp đó được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 386. Hơn nữa, hợp chất 7-3 được phản ứng với DAST để thế nhóm hydroxyl bằng florua, qua đó điều chế hợp chất 7-4. Hợp chất được điều chế 7-4 được cho phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 387.

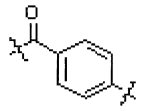
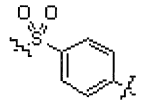
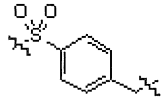
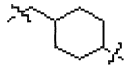
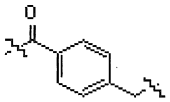
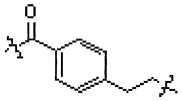
Sơ đồ phản ứng 8



Điều kiện: a)  (**8-4**), bazơ/CH_3CN or DCM; b)  (**8-4**), chất khử/CH_2Cl_2. c)  (8-4), EDC, HOBt, DIPEA,/CH_2Cl_2

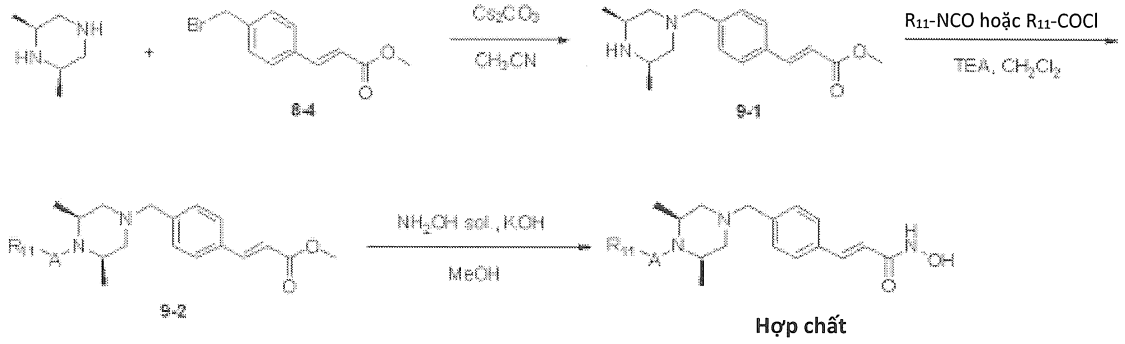
Bảng 8

Hợp chất	**B**	**Điều kiện**
154		a
171		b
172		b
173		a
194		a
218		a
219		a
520		b ($NaBH(OAc)_3$)
571		a (DIPEA)
574		a (DIPEA)
652		a (TEA)
812		b ($NaBH(OAc)_3$)
813		a (K_2CO_3)

Hợp chất	B	Điều kiện
814		a (TEA)
818		a (TEA)
820		a (TEA)
822		b ($NaBH(OAc)_3$)
823		c
824		c

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 8, (2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin được gắn nhóm bảo vệ với *tert*-butyloxycacbonyl (Boc) và được phản ứng với benzyl bromua, sau đó nó được khử nhóm bảo vệ dưới điều kiện axit, qua đó điều chế hợp chất (8-3). Hợp chất được điều chế 8-3 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa hoặc phản ứng khử amin với hợp chất 8-4 trong điều kiện a) đến c), qua đó điều chế hợp chất 8-5. Hợp chất được điều chế 8-5 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế các hợp chất 154, 171, 172, 173, 194, 218, 219, 520, 571, 574, 652, 812, 813, 814, 818, 820, 822, 823 và 824.

Sơ đồ phản ứng 9

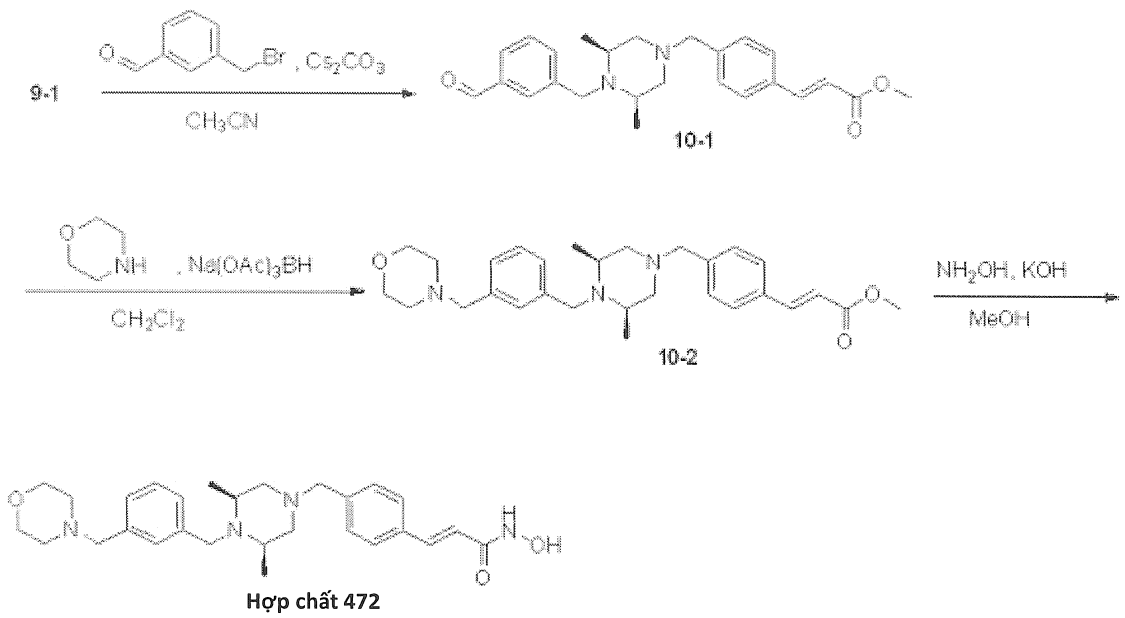


Bảng 9

Hợp chất	A	R_{11}
321	NH(C=O)	3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl
322	C=O	2-furanyl
323	C=O	benzyl

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 9 trên đây, hợp chất 8-4 được phản ứng với (2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin để điều chế hợp chất 9-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng thế với isoxynat hoặc cacbonyl clorua chứa nhóm thế được biểu diễn bởi R_{11}, qua đó điều chế hợp chất 9-2. Hợp chất được điều chế 9-2 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế các hợp chất 321, 322 và 323.

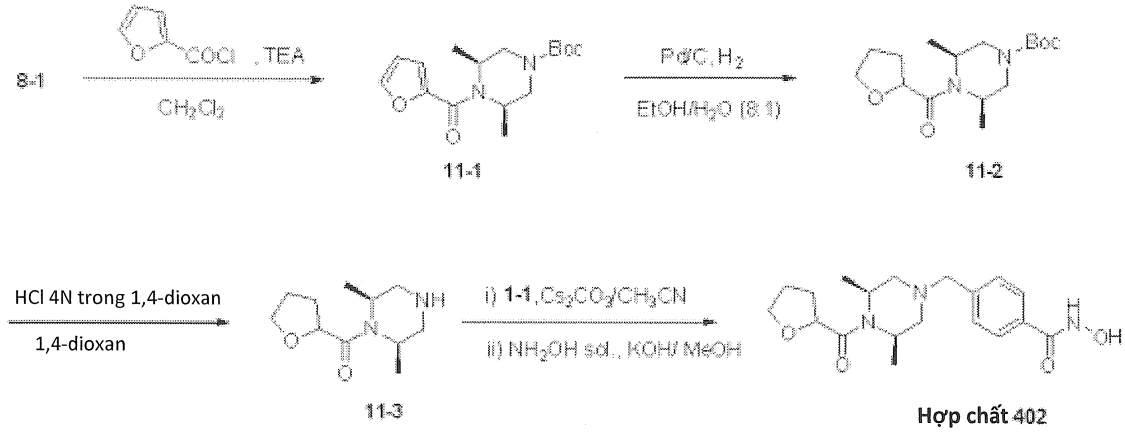
Sơ đồ phản ứng 10



Hợp chất 472

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 10 trên đây, hợp chất 9-1 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa với 3-(bromometyl)benzaldehit để điều chế hợp chất 10-1. Hợp chất được điều chế 10-1 được xử lý bằng phản ứng khử amin với morpholin để điều chế hợp chất 10-2, hợp chất mà tiếp đó được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 472.

Sơ đồ phản ứng 11

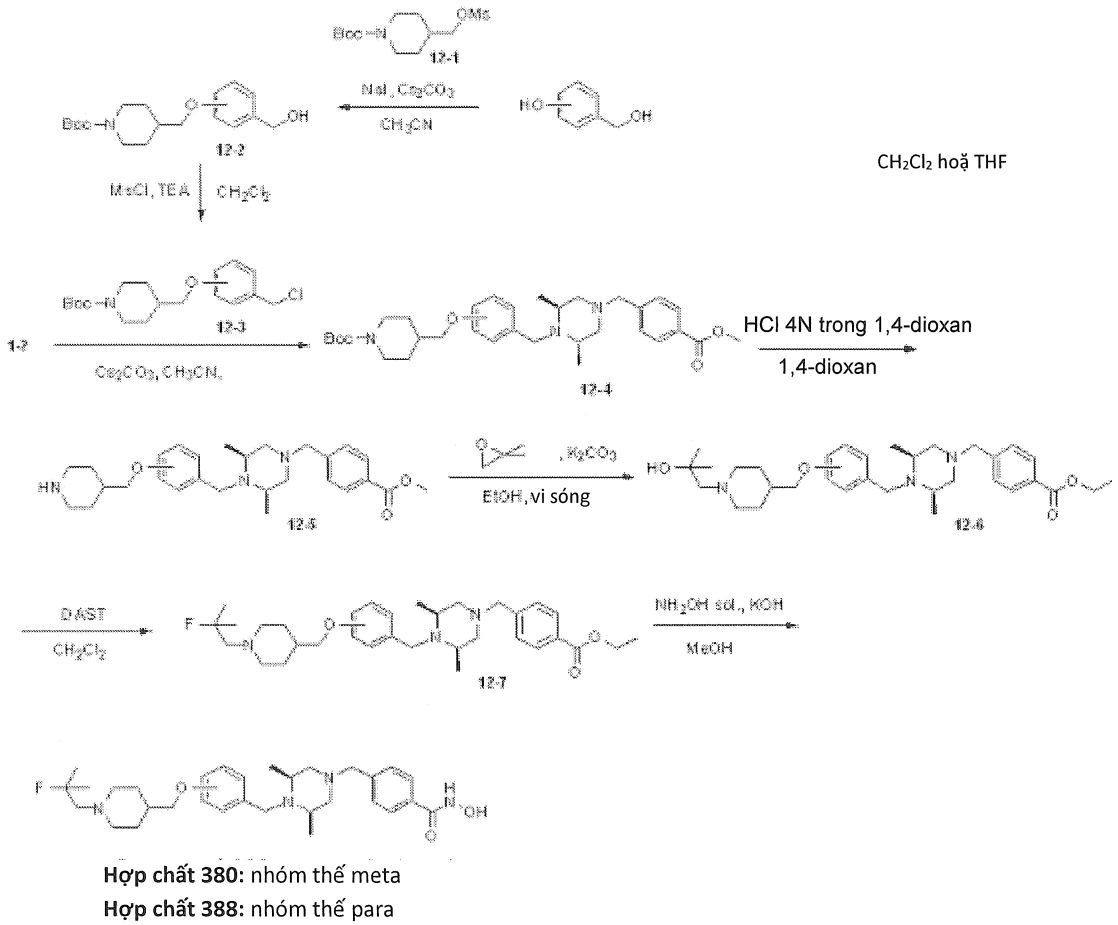


Hợp chất 402

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 11 trên đây, hợp chất 8-1 được phản ứng với furan-2-cacbonyl clorua để điều chế hợp chất 11-1. Hợp chất được điều chế

11-1 được khử hydro để điều chế hợp chất 11-2, hợp chất mà tiếp đó được khử nhóm bảo vệ Boc dưới điều kiện axit để điều chế hợp chất 11-3. Hợp chất được điều chế 11-3 được phản ứng với hợp chất 1-1, và tiếp đó được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 402.

Sơ đồ phản ứng 12

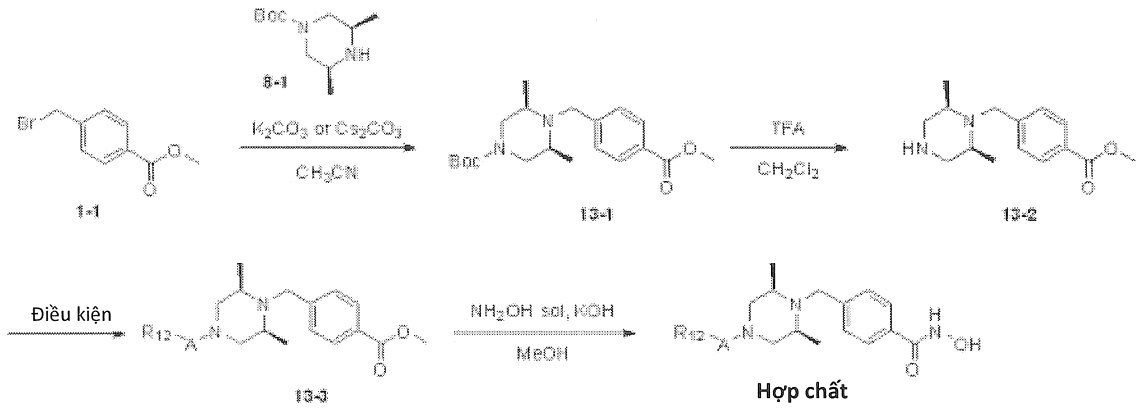


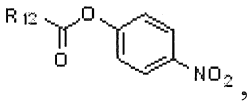
Hợp chất 380: nhóm thế meta
Hợp chất 388: nhóm thế para

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 12 trên đây, rượu 3-hydroxybenzylic và rượu 4-hydroxybenzylic được xử lý bằng phản ứng thế với hợp chất 12-1 để điều chế hợp chất 12-2, hợp chất mà tiếp đó được cho phản ứng với MsCl để điều chế hợp chất 12-3. Hợp chất 12-3 được phản ứng với hợp chất 1-2 để điều chế hợp chất 12-4, hợp chất mà được khử nhóm bảo vệ dưới điều kiện axit và được phản ứng với 2,2-dimetyloxiran để điều chế hợp chất 12-6. Hợp chất được điều chế 12-6 được phản ứng với DAST để thế nhóm hydroxyl bằng nhóm florua để qua đó điều chế hợp chất

12-7. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 12-7 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 380 và 388.

Sơ đồ phản ứng 13



Điều kiện: a) R_{12}-CH_2-Br (I hoặc -Cl), K_2CO_3 (hoặc Cs_2CO_3)/CH_3CN (hoặc DMF); b) R_{12}-CHO, $NaCNBH_3$, AcOH/THF hoặc AcOH/CH_2ClCH_2Cl; c) R_{12}-COX, TEA/CH_2Cl_2; d) $R_{12}CO_2H$, HOBt, EDCI, DIPEA/CH_2Cl_2; e) R_{12}-NCO, TEA/CH_2Cl_2; f) R_{12}-NCS, TEA/CH_2Cl_2; g)  , DMF; h) R_{12}-SO_2Cl, TEA/CH_2Cl_2.

Bảng 10

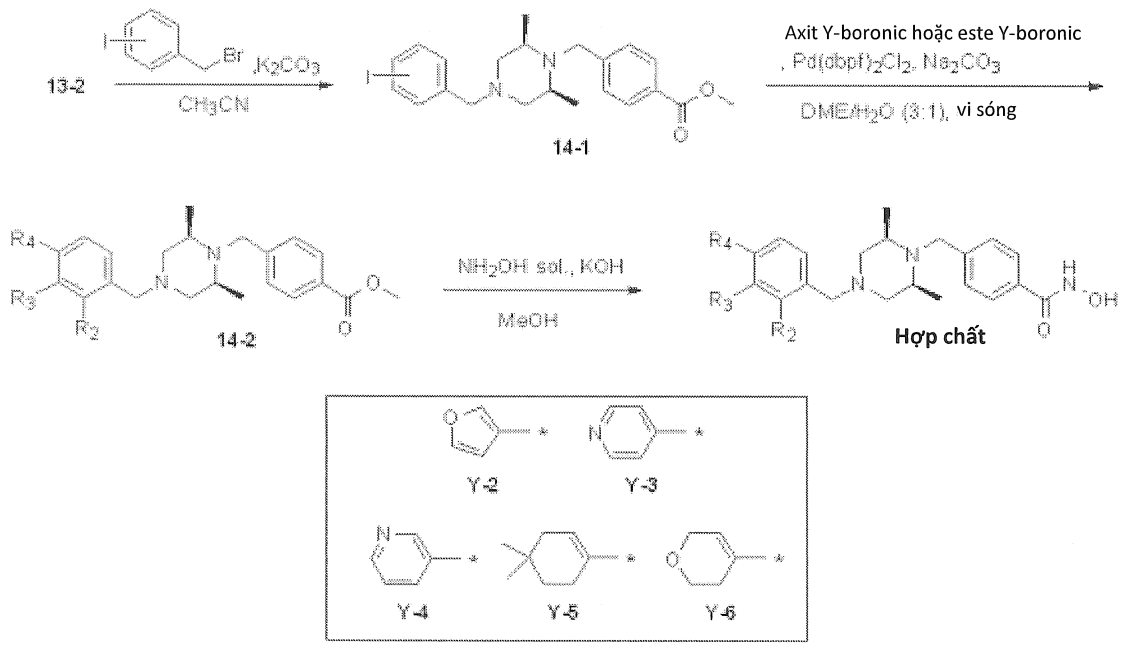
Hợp chất	**A**	**R_{12}**	**điều kiện**
80	C=O	phenyl	c
81	CH_2	phenyl	a
103	NH(C=O)	2-propyl	e
104	NH(C=O)	3-clophenyl	e
105	SO_2	phenyl	h
106	C=O	4-clophenyl	c

Hợp chất	A	R_{12}	điều kiện
107	C=O	3-clophenyl	c
108	C=O	2-clophenyl	c
109	SO_2	4-clophenyl	h
110	SO_2	2-clophenyl	h
111	C=O	2-pyridinyl	c
112	C=O	3-pyridinyl	c
113	SO_2	3-pyridinyl	h
114	C=O	2-thiophenyl	c
115	C=O	2-furanyl	c
118	CH_2	2-clophenyl	a
162	NH(C=O)	phenyl	e
163	NH(C=O)	2-metoxyphenyl	e
164	NH(C=O)	3-metoxyphenyl	e
165	NH(C=O)	4-metoxyphenyl	e
166	NH(C=O)	2-metylphenyl	e
167	NH(C=O)	3-metylphenyl	e
168	NH(C=O)	benzyl	e
183	CH_2	benzyl	b
185	NH(C=O)	1-metyl-1H-indol	e
186	NH(C=O)	3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl	e
187	NH(C=O)	2,3-dihydrobenzofuran-5-yl	e

Hợp chất	A	R_{12}	điều kiện
189	C=S	3-metylphenylamin	f
196	$NCH_3(C=O)$	phenyl	g
197	C=O	indolin	g
215	CH_2	2,4,5-triflophenyl	a
220	$CH(CH_3)$	phenyl	a
230	NH(C=O)	3-metoxybenzyl	g
231	NH(C=O)	3-flobenzyl	g
233	C=O	3-clobenzyl	d
256	CH_2	(3-pyrrol)phenyl	a
268	CH_2	naphtalen-2-yl	a
271	CH_2	isobutyl	a
273	$CH(CH_3)$	metyl	a
274	CH_2	propyl	a
298	CH_2	3-triflometylphenyl	b
299	CH_2	4-(N,N-dimetylamino)phenyl	b
300	CH_2	4-(metylsulfonyl)phenyl	b
301	CH_2	4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl	b
302	CH_2	4-(thiophen-2-yl)phenyl	b
303	CH_2	4-(furan-2-yl)phenyl	b
304	CH_2	4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl	b
305	CH_2	2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl	b

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 13 trên đây, hợp chất 8-1 và hợp chất 1-1 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa để điều chế hợp chất 13-1, hợp chất mà tiếp đó được khử nhóm bảo vệ dưới điều kiện axit để điều chế hợp chất 13-2. Hợp chất được điều chế 13-2 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa, phản ứng axyl hóa hoặc phản ứng khử amin dưới điều kiện a) đến h), qua đó điều chế hợp chất 13-3. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 13-3 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế các hợp chất 80, 81, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 118, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 183, 185, 186, 187, 189, 196, 197, 215, 220, 230, 231, 233, 256, 268, 271, 273, 274, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304 và 305.

Sơ đồ phản ứng 14



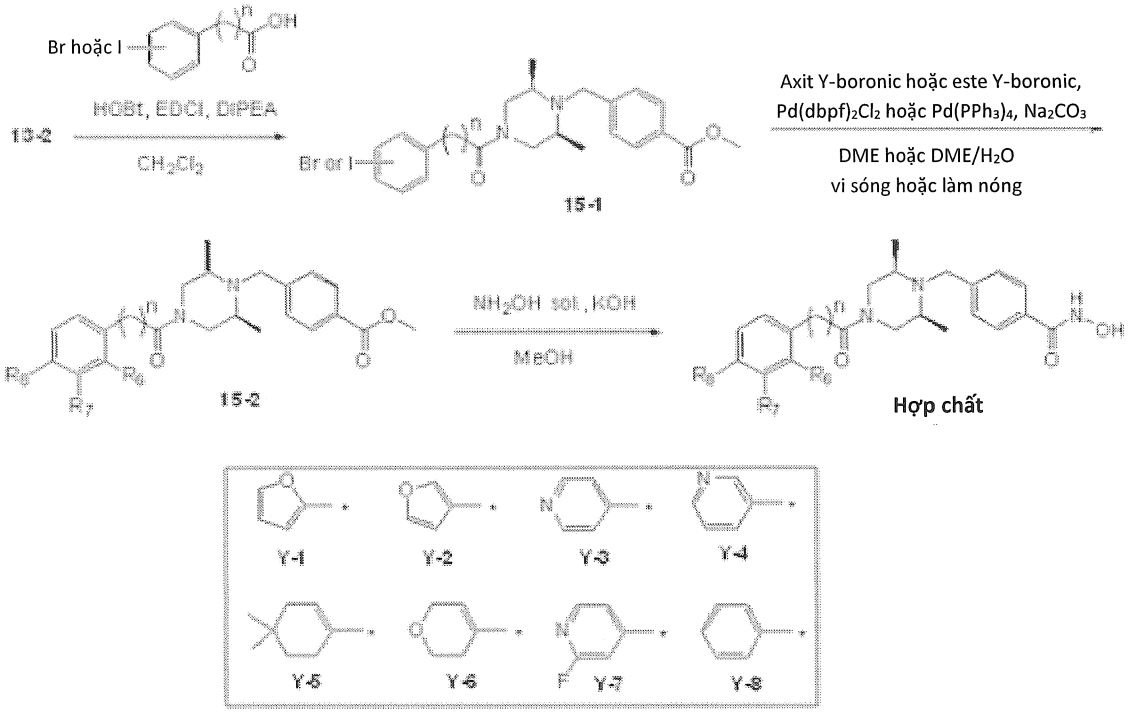
Bảng 11

Hợp chất	R_2	R_3	R_4
348	Y-2	H	H
349	Y-4	H	H
350	Y-3	H	H

351	Y-6	H	H
352	Y-5	H	H
396	H	Y-2	H
400	H	H	Y-5
401	H	H	Y-6

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 14 trên đây, hợp chất 13-2 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa để điều chế hợp chất 14-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng Suzuki với axit boronic hoặc este boronic chứa từng nhóm Y-2 đến Y-6, qua đó điều chế hợp chất 14-2. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 14-2 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 348, 349, 350, 351, 352, 396, 400 và 401.

Sơ đồ phản ứng 15



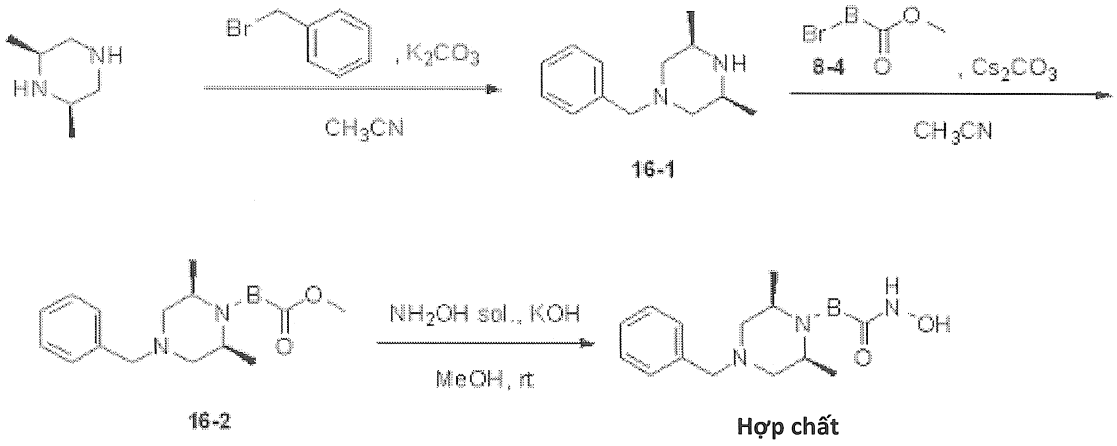
Bảng 12

Hợp chất	n	R_6	R_7	R_8

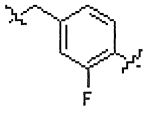
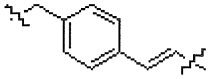
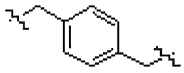
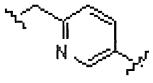
250	1	H	Y-8	H
251	1	H	Y-3	H
252	1	H	Y-6	H
253	1	H	Y-5	H
257	0	H	Y-1	H
258	0	H	Y-2	H
259	0	H	Y-6	H
260	0	H	Y-3	H
261	0	H	Y-4	H
262	0	H	Y-7	H
263	0	H	Y-5	H
276	0	Y-1	H	H
277	0	Y-2	H	H
278	0	Y-6	H	H
279	0	Y-4	H	H
280	0	Y-5	H	H

Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 15 trên đây, hợp chất 13-2 được xử lý bằng phản ứng gắn amit với axit 2-, 3-, 4-iodobenzoic hoặc axit 2-(3-bromophenyl)axetic để điều chế hợp chất 15-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng Suzuki với axit boronic hoặc este boronic chứa từng nhóm Y-1 đến Y-8, qua đó điều chế hợp chất 15-2. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 15-2 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế các hợp chất 250, 251, 252, 253, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 276, 277, 278, 279 và 280.

Sơ đồ phản ứng 16

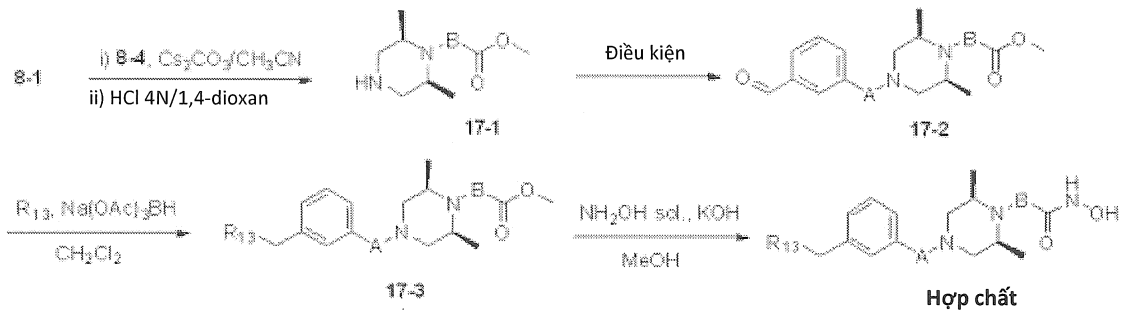


Bảng 13

Hợp chất	B
174	
175	
176	
195	

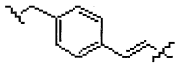
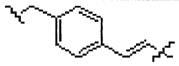
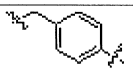
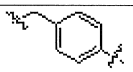
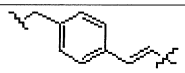
Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 16 trên đây, (2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin được phản ứng với benzyl bromua để đưa nhóm benzyl vào đó và qua đó điều chế hợp chất 16-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa với hợp chất 8-4, qua đó điều chế hợp chất 16-2. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 16-2 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 174, 175, 176 và 195.

Sơ đồ phản ứng 17



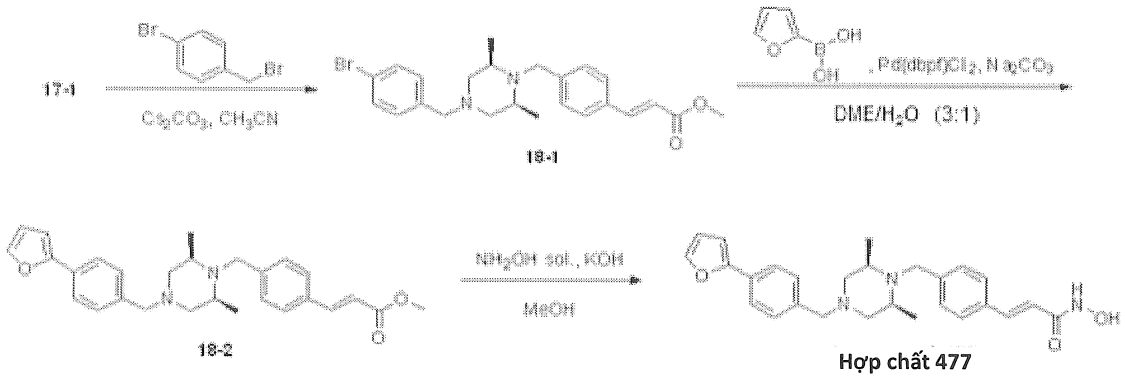
Điều kiện: a) (3-bromometyl)benzaldehit, Cs_2CO_3/CH_3CN; b) axit 3-formylbenzoic, HOBt, EDCI, DIPEA/CH_2Cl_2.

Bảng 14

Hợp chất	A	B	R_{13}	Điều kiện
475	CH_2		pyrolidin	a
476	CH_2		dietylamin	a
478	CH_2		dietylamin	a
479	CH_2		pyrolidin	a
480	C=O		pyrolidin	b
487	C=O		dietylamin	b

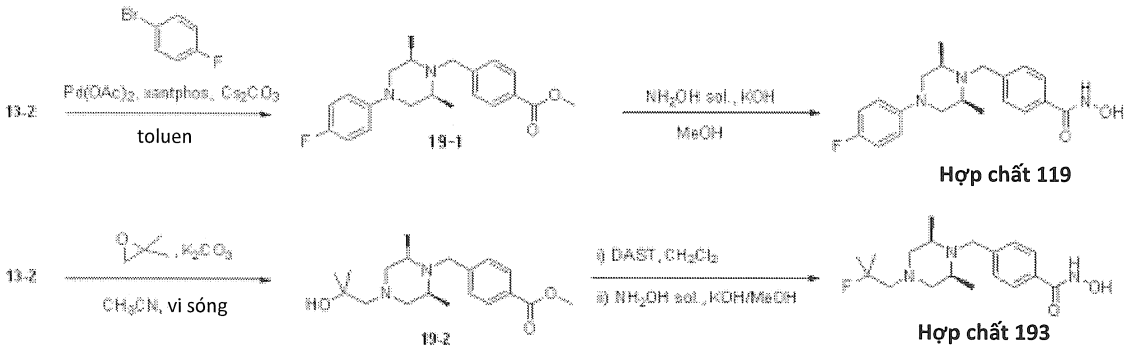
Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 17 trên đây, hợp chất 8-1 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa với hợp chất 8-4 và được khử nhóm bảo vệ dưới điều kiện axit, qua đó điều chế hợp chất 17-1. Hợp chất được điều chế 17-1 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa hoặc phản ứng gắn amit dưới điều kiện a) đến b) để điều chế hợp chất 17-2, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng khử amin với pyrolidin hoặc dietylamin, qua đó điều chế hợp chất 17-3. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 17-3 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế các hợp chất 475, 476, 478, 479, 480 và 487.

Sơ đồ phản ứng 18



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 18 trên đây, hợp chất 17-1 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa với 4-bromobenzyl bromua để điều chế hợp chất 18-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng Suzuki với axit furan-2-yl bornic, qua đó điều chế hợp chất 18-2. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 18-2 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 477.

Sơ đồ phản ứng 19

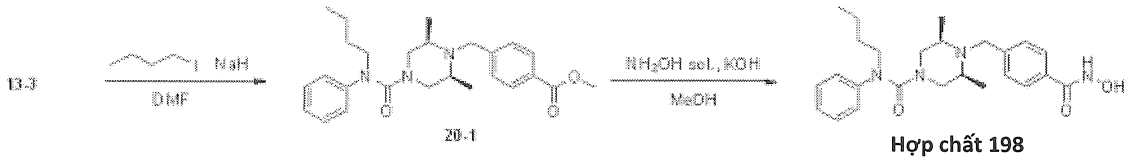


Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 19 trên đây, hợp chất 13-2 được xử lý bằng phản ứng Buchwald với 1-bromo-4-flobenzen để điều chế hợp chất 19-1, hợp chất mà tiếp đó được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 119.

Ngoài ra, hợp chất 13-2 được phản ứng với 2,2-dimetyloxiran để điều chế hợp chất 19-2, hợp chất mà tiếp đó được phản ứng với DAST để thế nhóm hydroxyl bằng

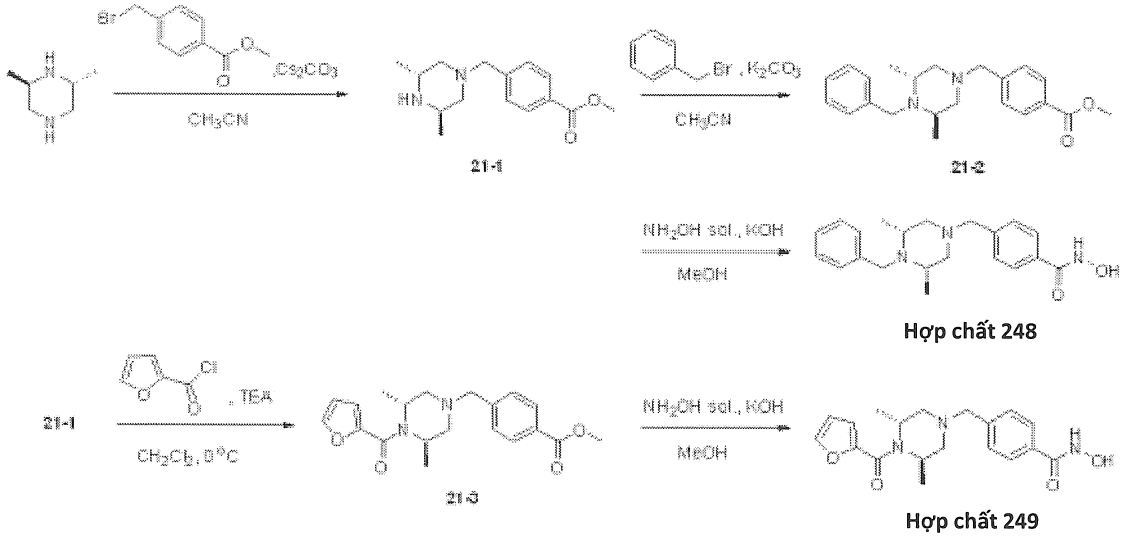
florua và tiếp đó được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 193.

Sơ đồ phản ứng 20



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 20 trên đây, hợp chất 13-3 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa với butyl iodua để điều chế hợp chất 20-1, hợp chất mà tiếp đó được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 198.

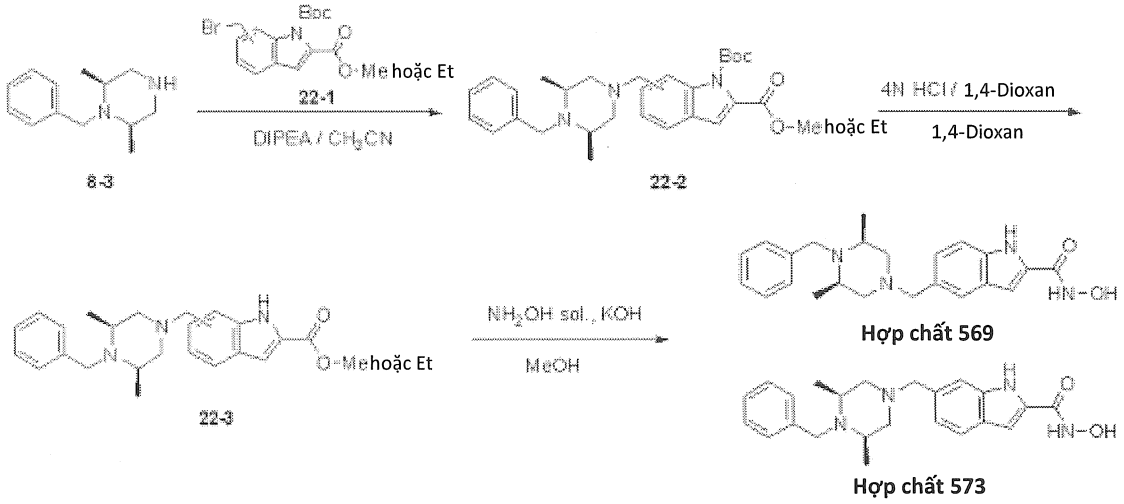
Sơ đồ phản ứng 21



Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 21 trên đây, (2R,6R)-2,6-dimetylpiperazin được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa với hợp chất 1-1 để điều chế hợp chất 21-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa hoặc phản ứng axyl hóa, qua đó điều chế hợp chất 21-2 hoặc hợp chất 21-3. Cuối cùng, hợp chất

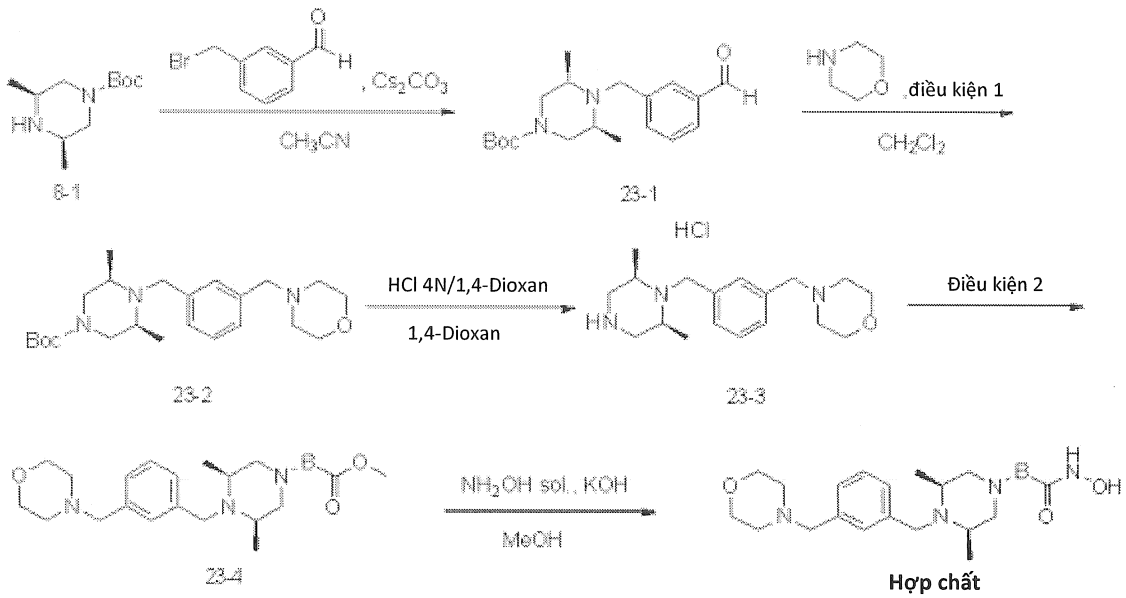
được điều chế 21-2 hoặc 21-3 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 248 và 249.

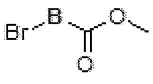
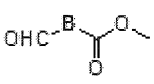
Sơ đồ phản ứng 22



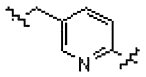
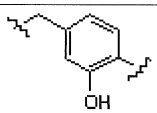
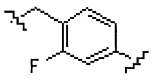
Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 22 trên đây, (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa với hợp chất 8-3 và hợp chất 22-1 để điều chế hợp chất 22-2, hợp chất mà tiếp đó được khử nhóm bảo vệ để loại bỏ nhóm tert-butyloxycacbonyl, qua đó điều chế hợp chất 22-3. Cuối cùng, hợp chất 22-3 được phản ứng với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 569 và 573.

Sơ đồ phản ứng 23



Điều kiện: a)  (**8-4**), TEA/CH_3CN; b)  (**8-4**), chất khử/CH_2Cl_2.

Bảng 15

Hợp chất	B	Điều kiện 1	Điều kiện 2
609		$NaCNBH_3$/AcOH	b ($NaCNBH_3$)
653		$NaBH(OAc)_3$	a
696		$NaBH(OAc)_3$	a

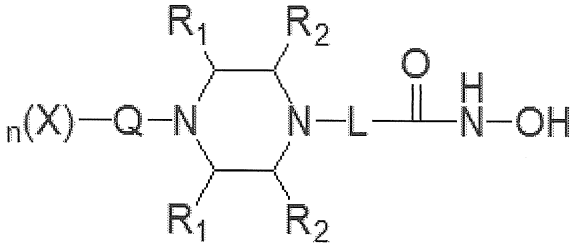
Như được minh họa trên sơ đồ phản ứng 23 trên đây, hợp chất 8-1 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa để điều chế hợp chất 23-1, hợp chất mà tiếp đó được xử lý bằng phản ứng khử amin với morpholin để điều chế hợp chất 23-2, hợp chất mà tiếp đó được khử nhóm bảo vệ để loại bỏ nhóm tert-butyloxycacbonyl, qua đó điều chế hợp chất 23-3. Hợp chất 23-3 được xử lý bằng phản ứng alkyl hóa với hợp chất 8-4 để điều chế hợp chất 23-4. Cuối cùng, hợp chất được điều chế 23-4 được phản ứng

với dung dịch nước của hydroxylamin và kali hydroxit, qua đó điều chế hợp chất 609, 653 và 696.

Dược phẩm chứa hợp chất có hoạt tính ức chế HDAC6, cách sử dụng dược phẩm này và phương pháp điều trị bệnh

Sáng chế đề xuất dược phẩm để phòng ngừa và điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6, dược phẩm bao gồm thành phần hoạt tính là hợp chất có công thức I sau đây, đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó:

Công thức I



trong đó, L, R1, R2, Q, X và n là như được xác định ở trên.

Dược phẩm theo sáng chế thể hiện hiệu quả rất tốt trong phòng ngừa và điều trị bệnh liên quan đến HDAC6 bằng cách ức chế có chọn lọc lên HDAC6.

Bệnh liên quan đến HDAC6 bao gồm bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh thần kinh và bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh. Cụ thể, bệnh liên quan đến hoạt tính HDAC6 được lựa chọn trong nhóm bao gồm nhưng không giới hạn ung thư phổi, ung thư ruột kết, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư gan, ung thư não, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư da, ung thư tuyến tụy, u thần kinh đệm, u nguyên bào xốp, bệnh bạch cầu, u lympho, đa u tủy, ung thư rắn, bệnh Wilson, thoái hóa tiểu não, bệnh prion, bệnh Parkinson, bệnh múa giật Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh thoái hóa tinh bột (amyloidosis), bệnh Alzheimer, bệnh gan do rượu, bệnh teo cơ tủy, viêm khớp dạng thấp, và viêm xương khớp, cũng như các rối loạn hoặc bệnh liên quan đến các chức năng bình thường của histon deaxetylaza.

Theo phương án thực hiện, hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức II hoặc công thức III. Theo phương án thực hiện tiếp theo, hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được biểu diễn bởi các công thức từ I-1 đến I-19. Theo phương án thực hiện khác nữa của sáng chế, hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ 080 đến 824.

Muối dược dụng dụng được mô tả ở trên là muối dược dụng của hợp chất có công thức I theo sáng chế.

Để sử dụng, dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa ít nhất một chất mang dược dụng ngoài hợp chất của công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó. Chất mang dược dụng được sử dụng theo sáng chế có thể là ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm nhưng không giới hạn: nước muối sinh lý, nước vô trùng, dung dịch Ringer, nước muối đệm, dung dịch dextroza, dung dịch mantodextrin, glyxerol, etanol, và hỗn hợp của hai hay nhiều loại trên. Nếu cần thiết, dược phẩm có thể bao gồm các tá dược thông thường khác như chất chống oxy hóa, chất đệm hoặc chất kháng khuẩn. Ngoài ra, dược phẩm có thể được công thức hóa thành dạng công thức có thể tiêm như dung dịch, dạng huyền phù, chất lỏng đục, v.v…, thuốc viên, viên nang, thuốc dạng hạt, viên nén sử dụng chất pha loãng, chất phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất bôi trơn. Như vậy, dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng cao dán, dạng lỏng, thuốc viên, viên nang, dạng hạt nhỏ, viên nén, thuốc đạn, v.v… Các công thức này có thể được điều chế hoặc bằng phương pháp thông thường mà được sử dụng để công thức hóa trong lĩnh vực dược phẩm hoặc bằng phương pháp được trình bày trong tạp chí Khoa học dược phẩm của Remington (Remington's Pharmaceutical Science - bản mới nhất), công ty xuất bản Mack, Easton PA. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế thành nhiều dạng công thức khác nhau tùy thuộc vào bệnh hoặc thành phần.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường uống hoặc đường ngoài tiêu hóa (cụ thể là, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm màng bụng hoặc bôi tại chỗ) tùy thuộc vào mục đích sử dụng. Liều dược phẩm khác nhau tùy thuộc vào thể trọng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, chế độ ăn, thời gian sử dụng, chế độ sử

dụng thuốc, tốc độ bài tiết, mức độ nghiêm trọng của bệnh và các yếu tố có liên quan của bệnh nhân.

Ngoài hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó, dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm một hay nhiều thành phần hoạt tính thể hiện hiệu quả trị liệu giống hoặc tương tự.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị liệu" dùng để chỉ lượng hợp chất có công thức I mà có hiệu quả trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetylaza 6.

Các hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó có thể ức chế chọn lọc HDAC6, và do đó thể hiện hiệu quả rất tốt trong phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetylaza 6.

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn với các viện dẫn đến các ví dụ, ví dụ điều chế và ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa mà không có xu hướng giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất dẫn xuất dimetylpiperazin

Phương pháp cụ thể để điều chế hợp chất của công thức I như sau.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 80 (4-(((2S,6R)-4-benzoyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-benzoyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó benzoyl clorua (0,049 ml, 0,420 mmol) và trietanolamin (TEA) (0,106 ml, 0,763 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng metylen

clorua. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,124 g, 88,7%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 80

Metyl 4-(((2S,6R)-4-benzoyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,060 g, 0,164 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,2 ml, 3,275 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,091 g, 1,637 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 80 (0,045 g, 74,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{1}H (^{1}H NMR) [400 MHz, DMSO-d_6 (DMSO: Dimetyl sulfoxit)] δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,46 - 7,39 (m, 5 H), 7,34 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 3,67 (s, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 2,69 - 2,61 (m, 2 H), 2,60 - 2,57 (m, 2 H), 1,82 - 1,76 (m, 2 H), 0,83 (d, 6 H, J = 6,12 Hz); Khối phổ độ phân giải thấp (phun điện) [LRMS (ES)] m/z 368,0 (M^++1).

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 81 (4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,050 g, 0,191 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml), rồi tiếp đó benzyl bromua (0,023 ml, 0,210 mmol) và K_2CO_3 (0,053 g, 0,381 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được làm nóng và được khuấy ở 80°C trong 1 giờ, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 32,8%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 81

Metyl 4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,022 g, 0,062 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,023 ml, 0,210 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,053 g, 0,381 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 81 (0,003 g, 13,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,34 - 7,23 (m, 7 H), 3,73 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,64 (d, 2 H, J = 10,4 Hz), 2,56 - 2,54 (m, 2 H), 1,79 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 0,88 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 354,2 (M^++1).

Ví dụ 3: Tổng hợp hợp chất 82 (4-(((3R,5S)-4-axetyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-axetyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), rồi tiếp đó anhydrit axetic (0,072 ml, 0,763 mmol) và TEA (0,266 ml, 1,907 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung, sau đó sản phẩm phản ứng được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 99,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng,

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 82

Metyl 4-(((3R,5S)-4-axetyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,052 g, 0,171 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,209 ml, 3,417 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,096 g, 1,708 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được

bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (PTLC) (100% etyl axetat) để thu được hợp chất mong muốn 82 (0,016 g, 30,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,50 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 4,51 - 4,50 (m, 1 H), 4,11 - 4,10 (m, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 2,71 (d, 2 H, J = 11,5 Hz), 2,21 - 2,20 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,40 - 1,38 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 306,2 (M^++1).

Ví dụ 4: Tổng hợp hợp chất 83 (4-(((3R,5S)-4-benzoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-benzoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó benzoyl clorua (0,049 ml, 0,420 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,763 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó metylen clorua được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,124 g, 88,7%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 83

Metyl 4-(((3R,5S)-4-benzoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,060 g, 0,164 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,2 ml, 3,275 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,091 g, 1,637 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng etyl axetat, Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 83 (0,045 g, 74,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,49 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,46 - 7,44 (m, 3 H), 7,36 - 7,34 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 2,71 (d, 2 H, J = 10,7 Hz), 2,26 (dd, 2 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 1,39 (d, 6 H, J = 6,7 Hz).

Ví dụ 5: Tổng hợp hợp chất 84 (4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

(2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin (50,000 g, 437,867 mmol) và Cs_2CO_3 (171,199 g, 525,440 mmol) được hòa tan trong axetonitril (200 ml) ở 0°C, và metyl 4-(bromometyl)benzoat (công thức 1-1, 80,242 g, 350,293 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Hexan (100 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô và được khuấy, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, rồi được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (85,200 g, 74,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 30,000 g, 114,351 mmol), benzyl bromua (14,961 ml, 125,786 mmol) và K_2CO_3 (23,707g, 171,527 mmol) được hòa tan trong axetonitril (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm, Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 120 g; etyl axetat/hexan =

0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (22,400 g, 55,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 84

Metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 15,000 g, 42,557 mmol), hydroxylamin (52,061 ml, 851,136 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (23,879 g, 425,568 mmol) được hòa tan trong metanol (300 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 120 g; metanol/metylen clorua = 0-20%) và được cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm đã cô được kết tinh nhờ dietyl ete (200 ml) và metylen clorua (50 ml) ở 25°C và được lọc. Sản phẩm rắn được rửa bằng dietyl ete và được sấy khô để thu được hợp chất 84 (12,580 g, 83,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (brs, 1 H), 9,03 (brs, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,36 - 7,33 (m, 4 H), 7,28 (dd, 2 H, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,18 (dd, 1 H, J = 7,2, 7,2 Hz), 3,73 (s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,64 (d, 2 H, J = 10,6 Hz), 2,61 - 2,53 (m, 2 H), 1,81 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 354,2 (M^++1).

Ví dụ 6: Tổng hợp hợp chất 98 ((2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-isopropylcarbamoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó 2-isoxyanatopropan (0,041 ml, 0,419 mmol) và TEA (0,080 ml, 0,572 mmol) được

thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0℃ trong 2 giờ, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,120 g, 90,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 98

Metyl 4-(((3R,5S)-4-isopropylcarbamoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,060 g, 0,173 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,211 ml, 3,454 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,097 g, 1,727 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 98 (0,040 g, 66,5%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,46 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,06 - 4,03 (m, 2 H), 3,96 - 3,93 (m, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 2,68 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,15 (dd, 2 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 1,29 (d, 6 H, J = 6,8 Hz), 1,14 (d, 6 H, J = 6,6 Hz); LRMS (ES) m/z 349,1 (M^++1).

Ví dụ 7: Tổng hợp hợp chất 99 ((2S,6R)-N-(3-clophenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-((4-(3-clophenylcarbamoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó 3-clophenylisoxynat (0,051 ml, 0,419 mmol) và TEA (0,080 ml, 0,572 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0℃ trong 2 giờ, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,018 g, 68,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 99

Metyl 4-((4-(3-clophenylcarbamoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,120 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,147 ml, 2,404 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,067 g, 1,202 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 99 (0,040 g, 66,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,53 - 7,52 (m, 1 H), 7,45 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,29 - 7,28 (m, 1 H), 7,24 - 7,22 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 4,21 - 4,20 (m, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,74 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,22 (dd, 2 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 1,25 (d, 6 H, J = 6,5 Hz).

Ví dụ 8: Tổng hợp hợp chất 100 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(phenylsunfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-4-(phenylsunfonyl-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó benzensulfonyl clorua (0,054 ml, 0,419 mmol) và TEA (0,080 ml, 0,572 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0℃ trong 2 giờ, rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,048 g, 31,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 100

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-4-(phenylsulfonyl-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,048 g, 0,119 mmol) được hòa tan trong metanol

(1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,146 ml, 2,385 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,067 g, 1,193 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 100 (0,034 g, 70,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,68 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,63 - 7,61 (m, 1 H), 7,58 - 7,54 (m, 2 H), 7,41 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 4,06 - 4,03 (m, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,53 (d, 2 H, J = 11,3 Hz), 1,85 - 1,81 (m, 2 H), 1,43 (d, 6 H, J = 6,9 Hz); LRMS (ES) m/z 404,1 (M^++1).

Ví dụ 9: Tổng hợp hợp chất 103 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-isopropyl-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(isopropylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó 2-isoxyanatopropan (0,041 ml, 0,419 mmol) và TEA (0,079 ml, 0,572 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ trong khi nâng nhiệt độ từ 0℃ lên đến nhiệt độ phòng, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,094 g, 70,1%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 103

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(isopropylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,045 g, 0,130 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,158 ml, 2,590 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,073 g, 1,295 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn

hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 103 (0,020 g, 44,3%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,50 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 3,91 - 3,82 (m, 5 H), 2,67 - 2,61 (m, 2 H), 2,55 - 2,50 (m, 2 H), 1,13 (d, 6 H, J = 6,6 Hz), 1,03 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 349,2 (M^++1).

Ví dụ 10: Tổng hợp hợp chất 104 ((3R,5S)-N-(3-clophenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-clophenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó 3-clophenyl isoxyanat (0,051 ml, 0,419 mmol) và TEA (0,079 ml, 0,572 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ trong khi nâng nhiệt độ từ 0℃ lên đến nhiệt độ phòng, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,094 g, 70,1%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 104

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-clophenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,065 g, 0,156 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,191 ml, 3,126 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,088 g, 1,563 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, tiếp đó hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 104 (0,035 g, 53,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,63 - 7,62 (m, 1 H), 7,41 - 7,38 (m, 3 H), 7,24 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,46 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 3,95 (d, 2 H, J = 12,8 Hz), 3,77 (s, 2 H), 2,68 - 2,65 (m, 2 H), 2,53 - 2,52 (m, 2 H), 0,97 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 105 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó phenylsulfonyl clorua (0,065 g, 0,306 mmol) và TEA (0,116 ml, 0,835 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,108 g, 88,8%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 105

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,045 g, 0,115 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,137 ml, 2,236 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,063 g, 1,118 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 105 (0,027 g, 59,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 - 7,74 (m, 3 H), 7,69 - 7,68 (m, 2 H), 7,61 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 3,71 (s, 2 H), 3,44 (d, 2 H, J = 10,5 Hz), 2,65 - 2,64 (m, 2 H), 2,02 (t, 2 H, J = 10,8 Hz), 0,91 (d, 6 H, J = 6,2 Hz);

LRMS (ES) m/z 404,1 (M^++1).

Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất 106 (4-(((2S,6R)-4-(4-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-((4-(4-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó 4-clobenzoyl clorua (0,054 ml, 0,419 mmol) và TEA (0,159 ml, 1,144 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,142 g, 92,9%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 106

Metyl 4-((4-(4-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,070 g, 0,175 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,214 ml, 3,492 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,098 g, 1,746 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 106 (0,028 g, 39,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 4,38 - 4,37 (m, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,51 - 3,50 (m, 1 H), 3,06 - 3,05 (m, 1 H), 2,82 - 2,80 (m, 1 H), 2,67 - 2,58 (m, 2 H), 1,10 (s, 3 H), 0,92 - 0,88 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 402,1 (M^++1).

Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất 107 (4-(((2S,6R)-4-(3-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-((4-(3-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,278 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó 3-clobenzoyl clorua (0,039 ml, 0,306 mmol) và TEA (0,116 ml, 0,835 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,100 g, 89,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 107

Metyl 4-((4-(3-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,050 g, 0,125 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,153 ml, 2,494 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,070 g, 1,247 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 107 (0,025 g, 49,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,54 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,52 - 7,46 (m, 2 H), 7,42 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,36 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 4,25 (d, 1 H, J = 9,4 Hz), 3,78 (s, 2 H), 2,98 - 2,96 (m, 2 H), 2,71 - 2,68 (m, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,84 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 402,1 (M^++1).

Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất 108 (4-(((2S,6R)-4-(2-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-((4-(2-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,278 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó 2-

clobenzoyl clorua (0,039 ml, 0,306 mmol) và TEA (0,116 ml, 0,835 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 98,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 108

Metyl 4-((4-(2-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,055 g, 0,137 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,168 ml, 2,744 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,077 g, 1,372 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 108 (0,025 g, 45,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,13 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,53 (d, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,44 - 7,35 (m, 5 H), 4,28 (d, 2 H, J = 11,9 Hz), 3,78 (s, 2 H), 3,06 (d, 1 H, J = 12,8 Hz), 2,92 - 2,89 (m, 1 H), 2,74 - 2,61 (m, 3 H), 1,02 (d, 3 H, J = 5,9 Hz), 0,81 - 0,78 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 402,1 (M^++1).

Ví dụ 15: Tổng hợp hợp chất 109 (4-(((2S,6R)-4-((4-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-((4-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó 4-clorobenzen-1-sulfonyl clorua (0,065 g, 0,306 mmol) và TEA (0,116 ml, 0,835 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất

mong muốn (0,108 g, 88,8%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 109

Metyl 4-(((2S,6R)-4-((4-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,05 g, 0,114 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,140 ml, 2,289 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,064 g, 1,144 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 109 (0,035 g, 69,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,66 (d, 4 H, J = 7,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 3,83 (s, 2 H), 3,52 (d, 2 H, J = 11,3 Hz), 2,21 - 2,20 (m, 2 H), 3,52 (d, 2 H, J = 11,3 Hz), 1,01 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 438,0 (M^++1).

Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 110 (4-(((2S,6R)-4-((2-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-((2-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó 2-clorobenzen-1-sulfonyl clorua (0,042 ml, 0,306 mmol) và TEA (0,116 ml, 0,835 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,105 g, 68,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 110

Metyl 4-(((2S,6R)-4-((2-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,060 g, 0,137 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,168 ml, 2,746 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,077 g, 1,373 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 110 (0,037 g, 61,5%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H, J = 7,3 Hz), 7,71 - 7,64 (m, 4 H), 7,60 - 7,52 (m, 1 H), 7,37 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 3,75 (s, 2 H), 3,52 (d, 2 H, J = 11,3 Hz), 2,60 - 2,56 (m, 4 H), 0,93 (d, 6 H, J = 5,8 Hz); LRMS (ES) m/z 438,1 (M^++1).

Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất 111 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó picolinoyl clorua (0,075 g, 0,419 mmol) và TEA (0,159 ml, 1,144 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat = 100%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,046 g, 32,8%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 111

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,02 g, 0,054 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,067 ml, 1,089 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit

(0,03 g, 0,544 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 111 (0,001 g, 5,0%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 8,62 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 7,90 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,70 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,55 - 7,51 (m, 3 H), 4,42 (d, 1 H, J = 12,3 Hz), 3,89 (s, 2 H), 3,49 (d, 1 H, J = 12,7 Hz), 3,12 - 3,11 (m, 1 H), 2,85 - 2,84 (m, 1 H), 2,72 - 2,63 (m, 2 H), 1,12 (d, 3 H, J = 3,6 Hz), 0,92 (d, 3 H, J = 5,2 Hz).

Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất 112 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-nicotinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl (((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-nicotinoylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó nicotinoyl clorua (0,075 g, 0,419 mmol) và TEA (0,159 ml, 1,144 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,119 g, 85,0%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 112

Metyl (((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-nicotinoylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,060 g, 0,163 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,200 ml, 3,266 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,092 g, 1,633 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất

giảm và được chiết bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 112 (0,001 g, 1,7%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 8,62 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 7,90 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,70 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,55 - 7,51 (m, 3 H), 4,42 (d, 1 H, J = 12,3 Hz), 3,89 (s, 2 H), 3,49 (d, 1 H, J = 12,7 Hz), 3,12 - 3,11 (m, 1 H), 2,85 - 2,84 (m, 1 H), 2,72 - 2,63 (m, 2 H), 1,12 (d, 3 H, J = 3,6 Hz), 0,92 (d, 3 H, J = 5,2 Hz); LRMS (ES) m/z 369,2 (M^++1).

Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất 113 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(pyridin-3-ylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(pyridin-3-ylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó pyridin-3-sulfonyl clorua (0,090 g, 0,419 mmol) và TEA (0,159 ml, 1,144 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,105 g, 68,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 113

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(pyridin-3-ylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,600 g, 0,149 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,182 ml, 2,974 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,830 g, 1,487 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 113 (0,033 g, 54,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 8,84 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 8,22 - 8,20 (m, 1 H), 7,66 - 7,65 (m, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,42 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 3,83 (s, 2 H), 3,58 (d, 2 H, J = 11,5 Hz), 2,74 - 2,72 (m, 2 H), 2,24 (t, 2 H, J = 10,8 Hz), 1,01 (d, 6 H, J = 6,2 Hz); LRMS (ES) m/z 405,1 (M^++1).

Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất 114 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó thiophen-2-cacbonyl clorua (0,046 ml, 0,419 mmol) và TEA (0,159 ml, 1,144 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,127 g, 89,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 114

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,070 g, 0,188 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,230 ml, 3,759 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,105 g, 1,879 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 114 (0,013 g, 18,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,65 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,52 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,40 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,12 (dd, 1

H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,20 - 4,19 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,03 - 2,97 (m, 2 H), 2,70 - 2,62 (m, 2 H), 1,05 (d, 6 H, J = 5,6 Hz); LRMS (ES) m/z 374,1 (M^++1).

Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 115 (4-(((2S,6R)-4-(furan-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(furan-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), và furan-2-cacbonyl clorua (0,040 ml, 0,419 mmol) và TEA (0,159 ml, 1,144 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 84,7%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 115

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(furan-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,060 g, 0,168 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,206 ml, 3,367 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,095 g, 1,683 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 115 (0,007 g, 11,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 - 7,69 (m, 3 H), 7,53 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 6,59 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,31 (d, 2 H, J = 13,1 Hz), 3,90 (s, 2 H), 2,85 - 2,82 (m, 2 H), 2,69 - 2,65 (m, 2 H), 1,08 (d, 6 H, J = 5,4 Hz); LRMS (ES) m/z 358,1 (M^++1).

Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất 118 (4-(((2S,6R)-4-(2-clobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-

1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-clobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,278 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml), rồi tiếp đó 2-clobenzyl bromua (0,038 ml, 0,292 mmol) và K_2CO_3 (0,096 g, 0,696 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 74,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 118

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-clobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,040 g, 0,103 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,126 ml, 2,068 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,058 g, 1,034 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 118 (0,018 g, 43,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,37 - 7,33 (m, 4 H), 7,33 - 7,31 (m, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,65 - 2,62 (m, 2 H), 2,55 - 2,51 (m, 2 H), 1,83 - 1,82 (m, 2 H), 0,88 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 388,1 (M^++1).

Ví dụ 23: Tổng hợp hợp chất 119 (4-(((2S,6R)-4-(4-flophenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-flophenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

$Pd(OAc)_2$ (0,006 g, 0,028 mmol) và xantphos (0,003 g, 0,006 mmol) được hòa tan trong toluen, rồi tiếp đó 1-bromo-4-flobenzen (0,049 g, 0,278 mmol), metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,278 mmol) và Cs_2CO_3 (0,227 g, 0,696 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được làm nóng và được khuấy ở 100 ℃ trong 17 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 15%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,007 g, 7,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 119

Metyl 4-(((2S,6R)4-(4-flophenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 19-1, 0,007 g, 0,020 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,024 ml, 0,393 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,011 g, 0,196 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 119 (0,003 g, 58,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,53 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 6,98 - 6,95 (m, 4 H), 4,12 (s, 2 H), 3,41 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,81 - 2,78 (m, 2 H), 2,51 (t, 2 H, J = 11,1 Hz), 1,12 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 358,1 (M^++1).

Ví dụ 24: Tổng hợp hợp chất 120 (4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó 2-

clobenzoyl clorua (0,058 ml, 0,801 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,076 g, 49,7%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 120

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,070 g, 0,175 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,214 ml, 3,492 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,098 g, 1,746 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 120 (0,029 g, 41,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,41 - 7,40 (m, 3 H), 7,33 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,51 (s, 2 H), 2,79 - 2,61 (m, 4 H), 2,14 - 2,13 (m, 2 H), 1,36 (d, 3 H, J = 6,8 Hz), 1,24 - 1,18 (m, 3 H).

Ví dụ 25: Tổng hợp hợp chất 121 (4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó 3-clobenzoyl clorua (0,080 g, 0,457 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong

muốn (0,062 g, 40,6%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 121

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,125 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,153 ml, 2,494 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,070 g, 1,247 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 121 (0,021 g, 41,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,47 - 7,41 (m, 3 H), 7,32 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,29 (s, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 2,61 - 2,50 (m, 4 H), 2,16 - 2,12 (m, 2 H), 1,28 (d, 6 H, J = 5,6 Hz).

Ví dụ 26: Tổng hợp hợp chất 122 (4-(((3R,5S)-4-(4-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó 4-clobenzoyl clorua (0,080 g, 0,457 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,059 g, 38,6%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 122

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,125 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó

hydroxylamin (0,153 ml, 2,494 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,070 g, 1,247 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 122 (0,014 g, 27,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (brs, 1 H), 9,05 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,50 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 4,10 (brs, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,63 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,15 (dd, 2 H, J = 11,3, 4,1 Hz), 1,29 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 402,8 (M^++1).

Ví dụ 27: Tổng hợp hợp chất 123 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó picolinoyl clorua (0,065 g, 0,457 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 30,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 123

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,035 g, 0,095 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,117 ml, 1,905 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,053 g, 0,953 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm

để thu được hợp chất 123 (0,011 g, 31,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,55 (m, 1 H), 7,82 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,71 (s, 2 H), 2,96 (brs, 2 H), 2,56 (brs, 2 H), 1,02 (brs, 3 H), 0,88 (brs, 3 H); LRMS (ES) m/z 369,4 (M^++1).

Ví dụ 28: Tổng hợp hợp chất 125 (4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 6,000 g, 22,870 mmol) và TEA (4,781 ml, 34,305 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (120 ml) ở 0℃, và furan-2-cacbonyl clorua (2,488 ml, 25,157 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit;cột 80g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (7,440 g, 91,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 125

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 7,440 g, 20,874 mmol), hydroxylamin (25,536 ml, 417,485 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (11,713 g, 208,742 mmol) được hòa tan trong metanol (150 ml) ở 0℃, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 125 (5,330 g, 71,4%) dưới

dạng chất rắn màu mơ chín.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (brs, 1 H), 9,06 (brs, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,74 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,42 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 6,95 (d, 1 H, J = 3,3 Hz), 6,61 - 6,60 (m, 1 H), 4,49 (brs, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,68 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,14 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 1,25 (d, 6 H, J = 5,6 Hz); LRMS (ES) m/z 358,2 (M^++1).

Ví dụ 29: Tổng hợp hợp chất 126 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó thiophen-2-cacbonyl clorua (0,067 g, 0,457 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 43,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 126

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,134 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,164 ml, 2,685 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,075 g, 1,342 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 126 (0,019 g, 37,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 - 7,71 (m, 3 H), 7,41 - 7,36 (m, 3 H), 7,10 (brs, 1 H), 4,43 (brs, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 2,67 - 2,64 (m, 2 H), 2,14 - 2,12 (m, 2

H), 1,36 (d, 6 H, J = 5,5 Hz).

Ví dụ 30: Tổng hợp hợp chất 127 (4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml), rồi tiếp đó 1-(bromometyl)-2-clorobenzen (0,094 g, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g, 0,762 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,035 g, 23,7%) dưới dạng dầu màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 127

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,030 g, 0,078 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,095 ml, 1,551 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,044 g, 0,775 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 127 (0,011 g, 36,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,68 (m, 3 H), 7,32 - 7,19 (m, 6 H), 3,68 (s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,69 - 2,66 (m, 4 H), 1,86 - 1,83 (m, 2 H), 0,78 (brs, 6 H).

Ví dụ 31: Tổng hợp hợp chất 128 (4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml), rồi tiếp đó 1-(bromometyl)-3-clobenzen (0,094 g, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g,0,762 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,041 g, 27,8%) dưới dạng dầu màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 128

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,035 g, 0,090 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,111 ml, 1,809 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,051 g, 0,905 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 128 (0,015 g, 42,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, 2 H, J = 9,6 Hz), 7,38 (s, 1 H), 7,30 (d, 2 H, J = 4,0 Hz), 7,27 - 7,20 (m, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 2,64 - 2,54 (m, 4 H), 1,82 - 1,75 (m, 2 H), 0,84 (d, 6 H, J = 8,0 Hz).

Ví dụ 32: Tổng hợp hợp chất 145 (4-(((3R,5S)-4-(furan-2-ylmetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(furan-2-ylmetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,300 g, 1,144 mmol) và 2-furaldehit (0,104 ml, 1,258 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và axit axetic (0,069 ml, 1,144 mmol) được bổ sung ở 40℃ rồi được khuấy trong 1 giờ. $Na(CN)BH_3$ (0,072 g, 1,144 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng rồi được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 ngày. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 7,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 145

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(furan-2-ylmetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,028 g, 0,082 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,100 ml, 1,635 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,046 g, 0,818 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 145 (0,013 g, 46,3%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (brs, 1 H), 9,00 (brs, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,59 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,41 - 6,40 (m, 1 H), 6,28 - 6,27 (m, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,38 (s, 2 H), 2,60 (d, 2 H, J = 10,0 Hz), 2,44 - 2,40 (m, 2 H), 1,74 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 0,87 (d, 6 H, J = 6,4 Hz).

Ví dụ 33: Tổng hợp hợp chất 146 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-

phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó 2-phenylaxetyl clorua (0,065 g, 0,419 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 29,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 146

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,030 g, 0,079 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), và hydroxylamin (0,096 ml, 1,577 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,044 g, 0,788 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 146 (0,014 g, 46,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7,69 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,31 - 7,27 (m, 2 H), 7,22 - 7,20 (m, 3 H), 4,41 (brs, 1 H), 4,12 (brs, 1 H), 3,47 - 3,33 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 2,62 - 2,59 (m, 2 H), 2,02 - 2,01 (m, 2 H), 1,22 (brs, 6 H).

Ví dụ 34: Tổng hợp hợp chất 147 (4-(((3R,5S)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), iodoetan (0,037 ml, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g, 0,762

mmol) được hòa tan trong axetonitril (1ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,059 g, 53,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 147

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,040 g, 0,174 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,213 ml, 3,487 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,098 g, 1,744 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 147 (0,010 g, 19,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,20 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 2,73 (q, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,61 - 2,55 (m, 4 H), 1,70 - 1,66 (m, 2 H), 0,90 (d, 6 H, J = 5,9 Hz), 0,81 (t, 3 H, J = 7,0 Hz).

Ví dụ 35: Tổng hợp hợp chất 148 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), iodopropan (0,045 ml, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô

bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,054 g, 46,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 148

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,040 g, 0,131 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,161 ml, 3,487 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,074 g, 1,314 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 148 (0,017 g, 42,4%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,35 (s, 2 H), 2,60 - 2,52 (m, 6 H), 1,68 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 1,32 - 1,30 (m, 2 H), 0,90 (d, 6 H, J = 6,0 Hz), 0,76 (t, 3 H, J = 7,4 Hz).

Ví dụ 36: Tổng hợp hợp chất 149 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometan sunfonat (0,066 ml, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,062

g, 47,2%) dưới dạng dầu màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 149

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,030 g, 0,087 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,107 ml, 1,742 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,049 g, 1,744 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 149 (0,011 g, 36,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,31 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,41 (s, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 2,70 - 2,63 (m, 2 H), 2,60 - 2,49 (m, 2 H), 1,73 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,96 (d, 6 H, J = 6,2 Hz).

Ví dụ 37: Tổng hợp hợp chất 154 (6-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-hydroxyhexanamit)

Bước 1: Tổng hợp etyl 6-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)hexanoat

(2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (công thức 8-3, 0,100 g, 0,489 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 ml), rồi tiếp đó etyl 6-bromohexanoat (công thức 8-4, 0,131 g, 0,587 mmol) và Cs_2CO_3 (0,319 g, 0,979 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,090 g, 53,1%) dưới dạng dầu màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 154

Etyl 6-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)hexanoat (công thức 8-5, 0,040 g, 0,115 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), và hydroxylamin (0,141 ml, 2,309 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,065 g, 1,154 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 154 (0,021 g, 54,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 - 7,24 (m, 4 H), 7,17 - 7,15 (m, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 2,68 - 2,53 (m, 4 H), 2,13 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 1,86 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,66 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 1,45 - 1,34 (m, 4 H), 1,20 - 1,18 (m, 2 H), 0,84 (d, 6 H, J = 8,0 Hz).

Ví dụ 38: Tổng hợp hợp chất 159 ((2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(phenylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (hợp chất 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), rồi tiếp đó phenyl isoxyanat (0,069 ml, 0,629 mmol) và TEA (0,119 ml, 0,858 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0 ℃ trong 2 giờ, rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,171 g, 78,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 159

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(phenylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,100 g, 0,262 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,321 ml, 5,243 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,147 g, 2,621 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 159 (0,030 g, 29,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1 H), 7,69 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,44 (d, 2 H, J = 7,4 Hz), 7,34 - 7,32 (m, 2 H), 6,92 - 6,89 (m, 1 H), 4,20 - 4,17 (m, 2 H), 7,50 (s, 2 H), 2,64 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,12 - 2,08 (m, 2 H), 1,26 (d, 6 H, J = 6,7 Hz); LRMS (ES) m/z 383,2 (M^++1).

Ví dụ 39: Tổng hợp hợp chất 160 ((2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-o-tolylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(o-tolylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,200 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), rồi tiếp đó o-tolyl isoxyanat (0,103 ml, 0,839 mmol) và TEA (0,159 ml, 1,144 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0 ℃ trong 2 giờ, rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 10,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 160

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(o-tolylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,030 g, 0,076 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), và hydroxylamin (0,093 ml, 1,517 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,043 g, 0,759 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 160 (0,010 g, 33,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,17 - 7,10 (m, 3 H), 7,03 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 3,54 (s, 2 H), 2,65 (d, 2 H, J = 11,2 Hz), 2,16 (s, 3 H), 2,12 - 2,13 (m, 1 H),1,30 (d, 6 H, J = 6,6 Hz); LRMS (ES) m/z 397,2 (M^++1).

Ví dụ 40: Tổng hợp hợp chất 161 ((2S,6R)-N-benzyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(benzylcarbamoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), rồi tiếp đó benzyl isoxyanat (0,078 ml, 0,629 mmol) và TEA (0,119 ml, 0,858 mmol) được thêm vào ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,517 g, 69,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 161

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(benzylcarbamoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,100 g, 0,253 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), và hydroxylamin (0,309 ml, 5,057 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,114 g, 2,529 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 161 (0,062 g, 61,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 7,71 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,31 - 7,27 (m, 2 H), 7,24 - 7,18 (m, 3 H), 6,91 - 6,90 (m, 1 H), 4,25 (d, 2 H, J = 5,5 Hz), 4,04 - 4,03 (m, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 2,60 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,08 - 2,05 (m, 2 H), 1,22 (d, 6 H, J = 6,6 Hz).

Ví dụ 41: Tổng hợp hợp chất 162 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), rồi tiếp đó phenyl isoxyanat (0,069 ml, 0,629 mmol) và TEA (0,119 ml, 0,858 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,217 g, 99,5%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 162

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenylcacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,107 g, 0,280 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,343 ml, 5,610 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,157 g, 2,805 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 162 (0,041 g, 38,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,45 - 7,42 (m, 4 H), 7,22 (dd, 2 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 6,93 - 6,91 (m, 1 H), 3,97 (d, 2 H, J = 13,3 Hz), 3,78 (s, 2 H), 2,63 - 2,60 (m, 1 H), 0,97 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 383,2 (M^++1).

Ví dụ 42: Tổng hợp hợp chất 163 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(2-metoxyphenyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-metoxyphenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), rồi tiếp đó 2-metoxyphenyl isoxyanat (0,094 g, 0,629 mmol) và TEA (0,119 ml, 0,858 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,169 g, 71,8%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 163

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-metoxyphenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,100 g, 0,243 mmol) được hòa tan trong metanol

(3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,297 ml, 4,860 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,136 g, 2,430 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 163 (0,060 g, 59,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 - 7,65 (m, 3 H), 7,56 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,00 - 6,98 (m, 2 H), 6,87 - 6,85 (m, 1 H), 3,88 (d, 2 H, J = 11,6 Hz), 3,78 (s, 3 H), 3,76 (s, 2 H), 2,69 - 2,63 (m, 2 H), 2,55 - 2,52 (m, 2 H), 0,96 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 413,2 (M^++1).

Ví dụ 43: Tổng hợp hợp chất 164 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(3-metoxyphenyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-metoxyphenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), rồi tiếp đó 3-metoxyphenyl isoxyanat (0,094 g, 0,629 mmol) và TEA (0,119 ml, 0,858 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,210 g, 89,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 164

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-metoxyphenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,100 g, 0,243 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,297 ml, 4,860 mmol, 50,00% trong dung dịch

nước) và kali hydroxit (0,136 g, 2,430 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 164 (0,025 g, 24,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,14 - 7,11 (m, 1 H), 7,09 - 7,02 (m, 1 H), 6,57 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 3,95 (d, 2 H, J = 12,8 Hz), 3,77 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,35 - 2,54 (m, 2 H), 2,50 - 2,48 (m, 2 H), 0,96 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 413,2 (M^++1).

Ví dụ 44: Tổng hợp hợp chất 165 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(4-metoxyphenyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-metoxyphenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), rồi tiếp đó 4-metoxyphenyl isoxyanat (0,094 g, 0,629 mmol) và TEA (0,119 ml, 0,858 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 9,4%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 165

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-metoxyphenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,022 g, 0,053 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,065 ml, 1,069 mmol, 50,00% trong dung dịch

nước) và kali hydroxit (0,03 g, 0,535 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 165 (0,008 g, 36,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,40 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,31 (d, 2 H, J = 9,1 Hz), 6,80 (d, 2 H, J = 9,1 Hz), 6,80 (d, 2 H, J = 9,1 Hz), 3,94 (d, 2 H, J = 12,3 Hz), 3,76 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,66 - 2,25 (m, 4 H), 0,96 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 413,2 (M^++1).

Ví dụ 45: Tổng hợp hợp chất 166 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-o-tolylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(o-tolylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), rồi tiếp đó o-tolyl isoxyanat (0,078 ml, 0,629 mmol) và TEA (0,119 ml, 0,858 mmol) được thêm vào ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,182 g, 80,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 166

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(o-tolylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,082 g, 0,207 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,254 ml, 4,147 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,116 g, 2,073 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất

giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 166 (0,010 g, 12,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,16 - 7,10 (m, 3 H), 7,04 - 7,02 (m, 1 H), 3,90 (d, 2 H, J = 13,6 Hz), 3,76 (s, 2 H), 2,69 - 2,63 (m, 2 H), 2,54 - 2,50 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 0,97 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 397,2 (M^++1).

Ví dụ 46: Tổng hợp hợp chất 167 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-m-tolylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(m-tolylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), rồi tiếp đó m-tolyl isoxyanat (0,084 ml, 0,629 mmol) và TEA (0,119 ml, 0,858 mmol) được thêm vào ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,170 g, 75,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 167

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(m-tolylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,070 g, 0,177 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,217 ml, 3,540 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,099 g, 1,770 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 167 (0,008 g, 36,3%)

dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,26 - 7,24 (m, 2 H), 7,11 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 6,74 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 3,96 (d, 2 H, J = 13,0 Hz), 3,77 (s, 2 H), 2,65 - 2,59 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 0,96 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 397,2 (M^++1).

Ví dụ 47: Tổng hợp hợp chất 168 ((3R,5S)-N-benzyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(benzylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), rồi tiếp đó benzyl isoxyanat (0,078 ml, 0,629 mmol) và TEA (0,119 ml, 0,858 mmol) được thêm vào ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 50,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 168

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(benzylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,060 g, 0,152 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,186 ml, 3,034 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,085 g, 1,517 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 168 (0,045 g, 74,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,42 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,30 - 7,19 (m, 5 H), 7,04 - 7,06 (m, 1 H), 4,22 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 3,83 (d, 2 H, J = 12,1 Hz), 3,75 (s, 2 H), 2,56 - 2,54 (m, 2 H), 2,45 - 2,43 (m, 2 H), 0,92 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 397,2 (M^++1).

Ví dụ 48: Tổng hợp hợp chất 171 (4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flobenzoat

(2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (công thức 8-3, 0,200 g, 0,979 mmol) và metyl 4-formyl-2-flobenzoat (công thức 8-4, 0,178 g, 0,979 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5 ml), và axit axetic (0,028 ml, 0,979 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, sau đó khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Tiếp theo, $Na(CN)BH_3$ (0,062 g, 0,979 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,028 g, 7,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 171

Metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flobenzoat (công thức 8-5, 0,100 g, 0,264 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,323 ml, 5,284 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,148 g, 2,642 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và 40 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 171 (0,034 g, 33,9%) thu được dưới dạng chất

rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (brs, 1 H), 9,10 (brs, 1 H), 7,47 (dd, 1 H, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,26 (dd, 2 H, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,17 - 7,13 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,63 - 2,53 (m, 4 H), 1,81 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,88 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 372,2 (M^++1).

Ví dụ 49: Tổng hợp hợp chất 172 ((E)-3-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(dimetoxymetyl)phenyl)acrylat

Axit (E)-3-(4-formylphenyl)acrylic (1,000 g, 5,676 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml), và $SOCl_2$ (0,824 ml, 11,353 mmol) được bổ sung ở 0 ℃, rồi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,870 g, 64,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-formylphenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(dimetoxymetyl)phenyl)acrylat (0,870 g, 3,682 mmol) được hòa tan trong metanol (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và HCl (15 ml, 1N trong dung dịch metanol) được bổ sung ở cùng nhiệt độ, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,695 g, 99,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (công thức 8-3, 0,050 g, 0,245 mmol)

và (E)-metyl 3-(4-formylphenyl)acrylat (0,047 g, 0,245 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1 ml), và axit axetic (0,007 ml, 0,245 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. $Na(CN)BH_3$ (0,015 g, 0,245 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,012 g, 13,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 172

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 8-5, 0,050 g, 0,135 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,165 ml, 2,699 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,076 g, 1,350 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 172 (0,024 g, 47,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (brs, 1 H), 7,44 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,32 - 7,24 (m, 7 H), 7,15 (dd, 1 H, J = 7,1, 7,1 Hz), 6,39 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 3,70 (s, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 2,62 (d, 2 H, J = 10,7 Hz), 2,56 - 2,52 (m, 2 H), 1,77 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,87 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 380,5 (M^++1).

Ví dụ 50: Tổng hợp hợp chất 173 (2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 2-(4-(bromometyl)phenyl)axetat

Axit 2-(4-(bromometyl)phenyl) axetic (3,000 g, 13,096 mmol) được hòa tan trong metanol (30 ml), và $SOCl_2$ (1,900 ml, 26,193 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (3,140 g, 98,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp metyl 2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)axetat

(2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (công thức 8-3, 0,200 g, 0,979 mmol), metyl 2-(4-(bromometyl)phenyl)axetat (công thức 8-4, 0,238 g, 0,979 mmol) và Cs_2CO_3 (0,478 g, 1,468 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,273 g, 76,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 173

Metyl 2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)axetat (công thức 8-5, 0,173 g, 0,472 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,577 ml, 9,441 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,265 g, 4,720 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 173 (0,140g, 80,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (brs, 1 H), 8,80 (brs ,1 H), 7,31 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,27 - 7,24 (m, 2 H), 7,17 - 7,15 (m, 5 H), 3,69 (s, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 2,61 (d, 2 H, J = 10,1 Hz), 2,53 - 2,49 (m, 2 H), 1,75 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,87 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 368,4 (M^++1).

Ví dụ 51: Tổng hợp hợp chất 174 (4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flobenzoat

(3R,5S)-1-benzyl-3,5-dimetylpiperazin (công thức 16-1, 0,200 g, 0,979 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml), rồi tiếp đó metyl 4-(bromometyl)-2-flobenzoat (công thức 8-4, 0,254 g, 1,028 mmol) và Cs_2CO_3 (0,478 g, 1,468 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 80℃ trong 2 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 15%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,211 g, 58,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 174

Metyl 4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flobenzoat (công thức 16-2, 0,100 g, 0,270 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,330 ml, 5,339 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,151 g, 2,699 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 174 (0,058 g, 57,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 - 7,44 (m, 1 H), 7,31 - 7,23 (m, 5 H),

7,20 - 7,16 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 2,65 (d, 2 H, J = 10,4 Hz), 2,56 - 2,54 (m, 2 H), 1,82 - 1,80 (m, 2 H), 0,85 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 372,4 (M^++1).

Ví dụ 52: Tổng hợp hợp chất 175 ((E)-3-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp (3R,5S)-1-benzyl-3,5-dimetylpiperazin

(2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin (1,000 g, 8,757 mmol) và K_2CO_3 (1,724 g, 13,136 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50ml), và benzyl bromua (1,092 ml, 9,195 mmol) được bổ sung ở 0℃, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (1,170 g, 65,4%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(hydroxymetyl)phenyl)acrylat

Axit (E)-3-(4-(hydroxymetyl)phenyl)acrylic (0,300 g, 1,577 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml), và $NaBH_4$ (0,063 g,1,656 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 50 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,284 g, 93,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(bromometyl))phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(hydroxymetyl)phenyl)acrylat (0,284 g, 1,478 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml), và PBr_3 (0,042 ml,0,443 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn

hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,260 g, 69,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(3R,5S)-1-benzyl-3,5-dimetylpiperazin (công thức 16-1, 0,200 g, 0,979 mmol), (E)-metyl 3-(4-(bromometyl))phenyl)acrylat (công thức 8-4, 0,250 g, 0,979 mmol) và Cs_2CO_3 (0,478 g, 1,468 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 ml) ở 80 ℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ 40 phút. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 15%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,078 g, 21,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 175

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 16-2, 0,078 g, 0,206 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,252 ml, 4,121 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,116 g, 2,061 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 175 (0,040 g, 51,1%) dưới dạng chất rắn màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 2 H), 7,45 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,36 - 7,21 (m, 8 H), 6,40 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 3,71 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,64 (d, 2 H, J = 10,6 Hz), 2,59 - 2,54 (m, 2 H), 1,81 - 1,76 (m, 2 H), 0,87 (d, 6 H, J = 6,0

Hz); LRMS (ES) m/z 380,4 (M^++1).

Ví dụ 53: Tổng hợp hợp chất 176 (2-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 2-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)axetat

(3R,5S)-1-benzyl-3,5-dimetylpiperazin (công thức 16-1, 0,200 g, 0,979 mmol), metyl 2-(4-(bromometyl)phenyl)axetat (công thức 8-4, 0,238 g, 0,979 mmol) và Cs_2CO_3 (0,478 g, 1,468 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,274 g, 76,4%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 176

Metyl 2-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)axetat (công thức 16-2, 0,143 g, 0,390 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,477 ml, 7,804 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,219 g, 3,9902 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa (5 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 176 (0,105 g, 73,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,32 - 7,21 (m, 1 H), 7,16 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 3,69 (s, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 2,62 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,56 - 2,52 (m, 1 H), 1,80 - 1,75 (m, 1 H), 0,88 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 368,5 (M^++1).

Ví dụ 54: Tổng hợp hợp chất 177 (phenyl (2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat)

Bước 1: Tổng hợp phenyl (2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperzine-1-carboxylat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,200 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), rồi tiếp đó phenylcloroformat (0,105 ml, 0,839 mmol) và TEA (0,211 ml, 1,525 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 0 ℃ trong 2 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,066 g, 22,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 177

Phenyl (2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperzine-1-carboxylat (công thức 1-3, 0,066 g, 0,173 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,211 ml, 3,451 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,097 g, 1,726 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 177 (0,062 g, 61,8%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,39 - 7,36 (m, 1 H), 7,22 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 7,10 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 4,15 - 4,13 (m, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 2,66 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,21 - 2,17 (m, 1 H), 1,35 (d, 6 H, J = 6,7 Hz); LRMS (ES) m/z 384,2 (M^++1).

Ví dụ 55 : Tổng hợp hợp chất 183 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol) và phenylaxetaldehit (0,049 ml, 0,419 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2 ml), và axit axetic (0,021 ml, 0,381 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. $Na(CN)BH_3$ (0,024 g,0,381 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 4 g, etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 28,6%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 183

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,045 g, 0,123 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,150 ml, 2,456 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,069 g, 1,228 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 183 (0,040 g, 88,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,26 - 7,17 (m, 5 H), 3,73 (s, 2 H), 2,80 (d, 2 H, J = 10,1 Hz), 2,71 (t, 2 H, J = 7,8 Hz), 2,55 - 2,53 (m, 2 H), 2,42 (t, 2 H, J = 7,8 Hz), 1,83 - 1,80 (m, 2 H), 0,91 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 56: Tổng hợp hợp chất 184 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) và phenylaxetaldehit (0,049 ml, 0,419 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2 ml), và axit axetic (0,021 ml, 0,381 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. $Na(CN)BH_3$ (0,024 g,0,381 mmol) được bổ sung và hỗn hợp tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước natri clorua, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,010 g, 7,2%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 184

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,010 g, 0,027 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,033 ml, 0,546 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,015 g, 0,273 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 184 (0,007 g, 69,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,50 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,18 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 3,43 (s, 1 H), 2,83 - 2,79 (m, 2 H), 2,72 - 2,59 (m, 6 H), 1,77 - 1,72 (m, 2 H), 1,00 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 57: Tổng hợp hợp chất 185 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-

dimetyl-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)piperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-ylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 5-isoxyanato-1-metyl-1H-indol (0,079 g, 0,457 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 36,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 185

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(1-metyl-1H-indol-5-ylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,040 g, 0,092 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,113 ml, 1,841 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,052 g, 0,921 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 185 (0,018 g, 44,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,57 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,27 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,23 - 7,22 (m, 1 H), 7,17 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 6,29 (dd, 1 H, J = 10,2, 3,6 Hz), 3,99 - 3,96 (m, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,62 - 2,52 (m, 4 H), 0,97 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 58: Tổng hợp hợp chất 186 ((3R,5S)-N-(3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)-4-(4-

(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(1H-pyrrol -1-yl)phenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 1-(3-isoxyanatophenyl)-1H-pyrrol (0,084 g, 0,457 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,059 g, 34,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 186

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,040 g, 0,090 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,110 ml, 1,792 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,050 g, 0,896 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 186 (0,013 g, 32,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (brs, 1 H), 7,78 - 7,76 (m, 3 H), 7,36 - 7,22 (m, 6 H), 7,09 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 6,23 (s, 2 H), 3,97 (d, 2 H, J = 12,0 Hz), 3,75 (s, 2 H), 2,67 - 2,61 (m, 4 H), 0,84 (d, 6 H, J = 4,8 Hz).

Ví dụ 59: Tổng hợp hợp chất 187 ((3R,5S)-N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 5-isoxyanato-2,3-dihydrobenzofuran (0,074 g, 0,457 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,070 g, 43,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 187

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-ylcarbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,040 g, 0,094 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,116 ml, 1,889 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,053 g, 0,945 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 187 (0,020 g, 49,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,37 (d, 2 H, J = 20,0 Hz), 7,29 (d, 1 H, J = 1,2 Hz), 7,04 - 7,02 (m, 1 H), 6,60 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,45 (t, 2 H, J = 8,7 Hz), 3,92 (d, 2 H, J = 12,0 Hz), 3,74 (s, 2 H), 3,11 (t, 2 H, J = 8,6 Hz), 2,61 - 2,56 (m, 4 H), 0,96 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 60: Tổng hợp hợp chất 188 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-phenylpropanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-phenylpropanoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,070 g, 0,267 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó 3-phenylpropanoyl clorua (0,054 g, 0,320 mmol) và TEA (0,074 ml, 0,534 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,097 g, 92,2%) dưới dạng dầu màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 188

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-phenylpropanoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,040 g, 0,101 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,124 ml, 2,028 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,057 g, 1,014 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 188 (0,019 g, 47,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,27 - 7,14 (m, 5 H), 4,39 (brs, 1 H), 4,00 (brs, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 2,80 - 2,78 (m, 2 H), 2,69 - 2,66 (m, 2 H), 2,58 - 2,57 (m, 2 H), 2,01 - 1,98 (m, 2 H), 1,19 (brs, 6 H).

Ví dụ 61: Tổng hợp hợp chất 189 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(m-tolylcarbamothioyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(m-tolylcarbamothioyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (hợp chất 13-2,

0,070 g, 0,267 mmol), 1-isothioxyanat-3-metylbenzen (0,048 g, 0,320 mmol) và TEA (0,106 ml, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,092 g, 83,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 189

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(m-tolylcarbamothioyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,040 g, 0,097 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,119 ml, 1,944 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,055 g, 0,972 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 189 (0,021 g, 52,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,14 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 6,88 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,55 (d, 2 H, J = 12,0 Hz), 3,75 (s, 2 H), 2,91 - 2,85 (m, 2 H), 2,55 - 2,51 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 0,98 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 62: Tổng hợp hợp chất 193 (4-(((2S,6R)-4-(2-flo-2-metylpropyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2,

0,100 g, 0,381 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml), và 2,2-dimetyloxiran (0,041 g, 0,572 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g, 0,762 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 80℃ trong 48 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 31,4%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-flo-2-metylpropyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 19-2, 0,080 g, 0,239 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và Dietylaminosunfua triflorua (DAST) (0,042 g, 0,263 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g , 80,8%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 193

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-flo-2-metylpropyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (0,065 g, 0,193 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,236 ml, 3,864 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,108 g, 1,932 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 193 (0,030 g, 46,0%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 3,72 (s, 2 H), 2,74 (d, 2 H, J = 10,0 Hz), 2,57 - 2,53 (m, 2 H), 2,35 (d, 2 H, J = 22,1 Hz), 1,95 - 1,93 (m, 2 H), 1,29 (d, 6 H, J = 22,1 Hz), 0,89 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 338,2 (M^++1).

Ví dụ 63: Tổng hợp hợp chất 194 (6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxynicotinamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)nicotinat

(2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (công thức 8-3, 0,200 g, 0,831 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml), rồi tiếp đó metyl 6-(bromometyl)nicotinat (công thức 8-4, 0,191 g, 0,831 mmol) và Cs_2CO_3 (0,541 g, 1,661 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,183 g, 62,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 194

Metyl 6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)nicotinat (công thức 8-5, 0,100 g, 0,283 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,346 ml, 5,658 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,159 g, 2,829 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 194 (0,032 g, 31,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 7,94 (dd, 1 H, J =

10,2, 3,6 Hz), 7,35 - 7,33 (m, 2 H), 7,30 - 7,24 (m, 3 H), 7,17 - 7,15 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,67 (d, 2 H, J = 9,9 Hz), 2,58 - 2,54 (m, 2 H), 1,88 - 1,83 (m, 2 H), 0,90 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 355,2 (M^++1).

Ví dụ 64: Tổng hợp hợp chất 195 (6-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxynicotinamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 6-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)nicotinat

(3R,5S)-1-benzyl-3,5-dimetylpiperazin (công thức 16-1, 0,150 g, 0,734 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml), rồi tiếp đó metyl 4-(bromometyl)nicotinat (công thức 8-4, 0,169 g, 0,734 mmol) và Cs_2CO_3 (0,718 g, 2,203 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,108 g, 41,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 195

Metyl 6-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)nicotinat (công thức 16-2, 0,050 g, 0,141 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,173 ml, 2,829 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,079 g, 1,415 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 195 (0,022 g, 43,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,50 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,35 - 7,21 (m, 5 H), 3,82 (s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,73 - 2,60 (m,

4 H), 1,78 (t, 2 H, J = 9,9 Hz), 0,88 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 355,2 (M^++1).

Ví dụ 65: Tổng hợp hợp chất 196 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N,3,5-trimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp 4-nitrophenyl metyl(phenyl)carbamat

N-metylanilin (0,300 g, 2,800 mmol) và TEA (0,776 ml, 5,600 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và 4-nitrophenyl cloroformat (0,621 g, 3,080 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,709 g, 93,0%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(metyl(phenyl)carbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

4-nitrophenyl metyl(phenyl)carbamat (0,500 g, 1,836 mmol), metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,549 g, 1,836 mmol) và TEA (0,382 ml, 2,755 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (20 ml). Dung dịch phản ứng được khuấy ở 100℃ trong 17 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,373 g, 51,4%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 196

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(metyl(phenyl)carbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,110 g, 0,278 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,340 ml, 5,563 mmol, 50,00% trong dung dịch

nước) và kali hydroxit (0,156 g, 2,781 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 196 (0,092 g, 83,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,90 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,35 - 7,30 (m, 4 H), 7,12 - 7,08 (m, 3 H), 3,65 (s, 2 H), 3,47 (d, 2 H, J = 12,8 Hz), 3,07 (s, 3 H), 2,41 (t, 1 H, J = 11,5 Hz), 2,33 - 2,28 (m, 2 H), 0,86 (d, 6 H, J = 6,4 Hz); LRMS (ES) m/z 397,2 (M^++1).

Ví dụ 66: Tổng hợp hợp chất 197 (N-hydroxy-4-(((2S,6R)-4-(indolin-1-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit)

Bước 1: Tổng hợp 4-nitrophenyl indolin-1-carboxylat

Indolin (0,300 g, 2,518 mmol) và TEA (0,698 ml, 5,035 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và 4-nitrophenyl cloroformat (0,558 g, 2,769 mmol) được bổ sung ở 0 ℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,668 g, 93,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(indolin-1-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

4-Nitrophenyl indolin-1-carboxylat (0,300 g, 1,055 mmol), metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,315 g, 1,055 mmol) và TEA (0,439 ml, 3,166 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (6 ml) ở 100 ℃, rồi tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp

hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,282 g, 65,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 197

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(indolin-1-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,100 g, 0,245 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,300 ml, 4,908 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,138 g, 2,454 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 197 (0,068 g, 67,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 7,3 Hz), 7,10 - 7,08 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,87 - 6,85 (m, 1 H), 3,83 - 3,78 (m, 4 H), 3,54 (d, 2 H, J = 12,6 Hz), 2,98 (t, 2 H, J = 8,2 Hz), 2,73 (t, 2 H, J = 11,7 Hz), 2,61 - 2,59 (m, 2 H), 0,92 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 409,2 (M^++1).

Ví dụ 67: Tổng hợp hợp chất 198 ((3R,5S)-N-butyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(butylphenylcarbamoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenylcarbamoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,500 g, 1,311 mmol) và NaH (0,033 g, 1,376 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, 1-iodobutan (0,164 ml, 1,442 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp

theo, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 20,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 198

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(butylphenylcarbamoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 20-1, 0,060 g, 0,137 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,168 ml, 2,742 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,077 g, 1,371 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 198 (0,038 g, 63,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 - 7,30 (m, 4 H), 7,12 - 7,06 (m, 3 H), 3,63 (s, 2 H), 3,52 - 3,48 (m, 2 H), 3,43 (d, 2 H, J = 13,1 Hz), 2,39 - 2,37 (m, 2 H), 2,33 - 2,26 (m, 2 H), 1,43 - 1,37 (m, 2 H), 1,28 - 1,20 (m, 2 H), 0,92 - 0,90 (m, 3 H), 0,89 - 0,87 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 439,3 (M^++1).

Ví dụ 68: Tổng hợp hợp chất 204 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4,4,4-triflobutyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4,4,4-triflobutyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimethypiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,300 g, 1,004 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 ml), rồi tiếp đó 1,1,1,-triflo-4-iodobutan (0,129 ml, 1,004 mmol) và Cs_2CO_3 (0,318 g, 2,510 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt hồi lưu trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát đến nhiệt

độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 30,8%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 204

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4,4,4-triflobutyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,065 g, 0,175 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,214 ml, 3,491 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,098 g, 1,745 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 204 (0,023g, 35,3%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 3,42 (s, 2 H), 2,62 - 2,59 (m, 6 H), 2,34 - 2,33 (m, 2 H), 2,72 - 1,66 (m, 2 H), 1,25 - 1,24 (m, 2 H), 0,94 (d, 6 H, J = 5,1 Hz); LRMS (ES) m/z 374,2 (M^++1).

Ví dụ 69: Tổng hợp hợp chất 211 (4-(((3R,5S)-4-(2-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 1-(bromometyl)-2-flobenzen (0,055 ml, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105g, 0,762 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri

clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,067 g, 47,4%) dưới dạng dầu màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 211

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,135 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,165 ml, 2,699 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,076 g, 1,350 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 211 (0,031 g, 61,8%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,63 - 7,60 (m, 1 H), 7,30 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 3,79 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,68 - 2,56 (m, 4 H), 1,81 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,87 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 70: Tổng hợp hợp chất 212 (4-(((3R,5S)-4-(2,5-diflobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2,5-diflobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 2-(bromometyl)-1,4-diflobenzen (0,059 ml, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp

suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,057 g, 38,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 212

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2,5-diflobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,129 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,157 ml, 2,574 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,072 g, 1,287 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 212 (0,025 g, 49,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,39 - 7,35 (m, 1 H), 7,30 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,18 - 7,15 (m, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,69 - 2,60 (m, 4 H), 1,83 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,84 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 71: Tổng hợp hợp chất 213 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 1-(bromometyl)-2,4,5-triflobenzen (0,103 g, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit;

metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,071 g, 45,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 213

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,123 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,150 ml, 2,460 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,069 g, 1,230 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 213 (0,024 g, 47,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,60 - 7,58 (m, 1 H), 7,48 - 7,46 (m, 1 H), 7,11 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,37 (s, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 2,69 - 2,55 (m, 4 H), 1,79 (t, 2 H, J = 10,2 Hz), 0,84 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 72: Tổng hợp hợp chất 214 (4-(((3R,5S)-4-(3,5-bis(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3,5-bis(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 1-(bromometyl)-3,5-bis(triflometyl)benzen (0,084 ml, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,075

g, 40,3%) dưới dạng dầu màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 214

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3,5-bis(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,102 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,125 ml, 2,047 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,057 g, 1,024 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 214 (0,021 g, 41,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 2 H), 7,91 (s, 2 H), 7,67 (d, 2 H, J = 6,7 Hz), 7,22 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 3,89 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,70 - 2,55 (m, 4 H), 1,83 (t, 2 H, J = 10,1 Hz), 0,82 (d, 6 H, J = 5,9 Hz).

Ví dụ 73: Tổng hợp hợp chất 215 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 1-(bromometyl)-2,4,5-triflobenzen (0,103 g, 0,457 mmol) và K_2CO_3 (0,105 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 7 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,071 g, 45,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 215

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,050 g, 0,123 mmol), hydroxylamin (0,150 ml, 2,460 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,069 g, 1,230 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 215 (0,024 g, 47,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,04 Hz), 7,60 - 7,46 (m, 3 H), 7,11 (d, 2 H, J = 8,04 Hz), 3,67 (s, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 2,69 - 2,61 (m, 2 H), 2,60 - 2,57 (m, 2 H), 1,82 - 1,76 (m, 2 H), 0,83 (d, 6 H, J = 6,12 Hz).

Ví dụ 74: Tổng hợp hợp chất 218 (4-(2-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(2-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)benzoat

(2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (công thức 8-3, 0,200 g, 0,831 mmol) và DIPEA (0,363 ml, 2,077 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 ml), và metyl 4-(2-bromoetyl)benzoat (công thức 8-4, 0,404 g, 1,661 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 60℃ trong 17 giờ, rồi tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được cô đặc bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,075 g, 24,6%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 218

Metyl 4-(2-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)benzoat (công

thức 8-5, 0,075 g, 0,205 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,125 ml, 0,2046 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,266 g, 4,093 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 218 (0,058 g, 77,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 7,4 Hz), 7,31 - 7,27 (m, 2 H), 7,17 - 7,16 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 2,80 (d, 2 H, J = 10,0 Hz), 2,74 - 2,71 (m, 2 H), 2,46 - 2,42 (m, 2 H), 1,82 - 1,80 (m, 2 H), 0,93 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 75: Tổng hợp hợp chất 219 (4-(1-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(1-bromoetyl)benzoat

Metyl 4-(1-hydroxyetyl)benzoat (0,500 g, 2,775 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml), và PBr_3 (0,079 ml, 0,832 mmol) được bổ sung ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ 20 phút, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,410 g, 60,8%) dưới dạng dầu màu tía.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(1-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)benzoat

(3R,5S)-1-benzyl-3,5-dimetylpiperazin (công thức 8-3, 0,200 g, 0,831 mmol), metyl 4-(1-bromoetyl)benzoat (công thức 8-4, 0,222 g, 0,914 mmol) và Cs_2CO_3 (0,812 g, 2,492 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 50℃ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn, và nước được bổ sung vào dịch lọc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl

axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,168 g, 55,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 219

Metyl 4-(1-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)benzoat (công thức 8-5, 0,080 g, 0,218 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,134 ml, 2,183 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,284 g, 4,366 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 219 (0,051 g, 63,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 6,9 Hz), 7,31 - 7,23 (m, 6 H), 7,16 - 7,14 (m, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 2,82 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,53 - 2,82 (m, 3 H), 1,74 (t, 1 H, J = 10,2 Hz), 1,64 (t, 1 H, J = 10,5 Hz), 1,24 (d, 3 H, J = 6,7 Hz), 0,90 (d, 3 H, J = 6,0 Hz), 0,86 - 0,84 (m, 1 H), 0,81 (d, 3 H, J = 6,7 Hz).

Ví dụ 76: Tổng hợp hợp chất 220 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp (1-bromoetyl)benzen

(1-hydroxyetyl)benzen (1,000 g, 8,186 mmol) và PBr_3 (0,233 ml, 2,456 mmol) được hòa tan trong toluen (10 ml) ở 0℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,900 g, 59,4%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,200 g, 0,669 mmol), (1-bromoetyl)benzen (0,136 g, 0,736 mmol) và Cs_2CO_3 (0,654 g, 2,008 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 50℃ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,22 g, 89,7%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 220

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,110 g, 0,300 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), rồi tiếp đó hydroxylamin (0,184 ml, 3,001 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,391 g, 6,003 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 220 (0,063 g, 57,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,35 - 7,33 (m, 2 H), 7,30 - 7,26 (m, 4 H), 7,24 - 7,21 (m, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 2,85 - 2,83 (m, 1 H), 2,55 - 2,50 (m, 3 H), 1,75 - 1,74 (m, 1 H), 1,63 - 1,62 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H, J = 6,8 Hz), 0,91 - 0,90 (m, 1 H), 0,88 (d, 3 H, J = 4,9 Hz), 0,78 (d, 3 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 77: Tổng hợp hợp chất 222 (4-(((3R,5S)-4-(2-(3-flophenyl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(3-flophenyl)axetyl)-3,5-

dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 2-(3-flophenyl)axit axetic (0,088 g, 0,572 mmol), hydroxybenzotriazol (HOBt) (0,077 g, 0,572 mmol), 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit (EDCI) (0,110 g, 0,572 mmol) và N,N-Diisopropyletylamin (DIPEA) (0,133 ml, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,047 g, 30,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 222

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(3-flophenyl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,040 g, 0,100 mmol), hydroxylamin (0,123 ml, 2,008 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,056 g, 1,004 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 222 (0,019 g, 47,4%) dưới dạng chất rắn màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,32 - 7,27 (m, 1 H), 7,24 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,04 - 7,01 (m, 3 H), 4,35 (brs, 1 H), 4,07 (brs, 1 H), 3,75 - 3,62 (m, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 2,63 - 2,52 (m, 2 H), 1,99 - 1,73 (m, 2 H), 1,20 (d, 6 H, J = 17,2 Hz).

Ví dụ 78: Tổng hợp hợp chất 223 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(3-(triflometyl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(3-(triflometyl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 2-(3-(triflometyl)phenyl)axit axetic (0,117 g, 0,572 mmol), HOBt (0,077 g, 0,572 mmol), EDCI (0,110 g, 0,572 mmol) và DIPEA (0,133 ml, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,037 g, 21,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 223

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(3-(triflometyl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,030 g, 0,067 mmol), hydroxylamin (0,082 ml, 1,338 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,038 g, 0,669 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 223 (0,013 g, 43,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,56 - 7,48 (m, 4 H), 7,20 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 4,36 (brs, 1 H), 4,12 (brs, 1 H), 3,92 - 3,67 (brs, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 2,61 (d, 2 H, J = 11,2 Hz), 2,05 - 2,00 (m, 2 H), 1,23 (d, 6 H, J = 31,6 Hz).

Ví dụ 79: Tổng hợp hợp chất 224 (4-(((3R,5S)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), axit 2-(3-clophenyl)axetic (0,098 g, 0,572 mmol), HOBt (0,077 g, 0,572 mmol), EDCI (0,110 g, 0,572 mmol) và DIPEA (0,133 ml, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml) ở 25 ℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,042 g, 26,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 224

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,035 g, 0,084 mmol), hydroxylamin (0,103 ml, 1,687 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,047 g, 0,844 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở 25 ℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 224 (0,020 g, 57,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,31 - 7,23 (m, 4 H), 7,15 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 4,35 (brs, 1 H), 4,07 (brs, 1 H), 3,76 - 3,47 (m, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 2,62 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 1,98 (brs, 2 H), 1,23 (d, 6 H, J = 25,2 Hz).

Ví dụ 80: Tổng hợp hợp chất 225 (4-(((3R,5S)-4-(3-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (hợp chất 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol), 3-flobenzyl bromua (0,077 ml, 0,629 mmol) và K_2CO_3 (0,119 g, 0,858 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 4 g; etyl axetat/hexan = from 0% to 40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,110 g, 51,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 225

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (hợp chất 1-3, 0,060 g, 0,162 mmol), hydroxylamin (0,099 ml, 1,620 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,211 g, 3,239 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 225 (0,044 g, 73,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,31 - 7,27 (m, 1 H), 7,22 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,17 - 7,13 (m, 2 H), 6,97 - 6,96 (m, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,64 (d, 2 H, J = 11,2 Hz), 2,57 - 2,56 (m, 2 H), 1,78 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 0,84 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 372,2 (M^++1).

Ví dụ 81: Tổng hợp hợp chất 230 ((3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(3-metoxybenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp 4-nitrophenyl 3-metoxybenzyl carbamat

3-metoxybenzyl amin (0,100 g, 0,729 mmol) và TEA (0,152 ml, 1,093 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và 4-nitrophenyl cloroformat (0,162 g,

0,802 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,200 g, 90,8%, yellow oil),

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-((3-metoxybenzyl)carbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

4-Nitrophenyl 3-metoxybenzyl carbamat (0,130 g, 0,430 mmol), metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,129 g, 0,430 mmol) và TEA (0,179 ml, 1,290 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 100℃ trong 3 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,180 g, 98,4%, dầu màu nâu).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 230

Metyl 4-(((2S,6R)-4-((3-metoxybenzyl)carbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,180 g, 0,423 mmol), hydroxylamin (0,517 ml, 8,460 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,237 g, 4,230 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mm, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất 230 (0,033g, 18,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (brs, 1 H), 8,95 (brs, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,39 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,17 (dd, 1 H, J = 7,0, 7,0 Hz),7,03 (dd, 1 H, J = 6,0, 6,0 Hz), 6,75 - 6,72 (m, 2 H), 4,16 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,80 (d, 2 H, J = 12,4 Hz), 3,72 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,53 (d, 2 H, J = 10,4 Hz), 2,42 - 2,38 (m, 2 H), 0,89 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 427,3 (M^++1).

Ví dụ 82: Tổng hợp hợp chất 231 ((3R,5S)-N-(3-flobenzyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp 4-nitrophenyl 3-flobenzylcarbamat

(3-flophenyl)metylamin (0,200 g, 1,598 mmol) và TEA (0,243 g, 2,397 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và 4-nitrophenyl cloroformat (0,354 g, 1,758 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,410 g, 88,4%, chất rắn màu vàng).

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-((3-flobenzyl)carbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

4-Nitrophenyl 3-flobenzylcarbamat (0,200 g, 0,689 mmol), metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,216 g, 0,724 mmol) và TEA (0,287 ml, 2,067 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 100℃ trong 2 giờ 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm bằng cách sử dụng V10. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,178 g, 62,5%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 231

Metyl 4-(((2S,6R)-4-((3-flobenzyl)carbamoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,100 g, 0,242 mmol), hydroxylamin (0,296 ml, 4,837 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,136 g, 2,418 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (10 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 231 (0,055 g, 54,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,38 (d, 2 H, J =

8,0 Hz), 7,33 - 7,27 (m, 1 H), 7,10 (t, 1 H, J = 5,8 Hz), 7,06 - 6,98 (m, 3 H), 4,20 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,79 (d, 2 H, J = 12,8 Hz), 3,72 (s, 2 H), 2,52 (t, 2 H, J = 11,6 Hz), 2,42 - 2,38 (m, 2 H), 0,89 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 415,2 (M^++1).

Ví dụ 83: Tổng hợp hợp chất 232 ((2S,6R)-N-(3-flobenzyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-((3-flobenzyl)carbamoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

4-Nitrophenyl 3-flobenzylcarbamat (0,220 g, 0,758 mmol), metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,209 g, 0,796 mmol) và TEA (0,315 ml, 2,274 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 100℃ trong 2 giờ 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,185 g, 59,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 232

Metyl 4-(((3R,5S)-4-((3-flobenzyl)carbamoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,100 g, 0,242 mmol), hydroxylamin (0,296 ml, 4,837 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,136 g, 2,418 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 232 (0,026g, 25,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,31 - 7,25 (m, 1 H), 7,06 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,98 (d, 1 H, J = 10,0 Hz), 6,93 - 6,88 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 4,07 - 4,04 (m, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,67 (d, 2 H, J

= 11,2 Hz), 2,17 (dd, 2 H, *J* = 10,2, 3,6 Hz), 1,31 (d, 6 H, *J* = 6,8 Hz).

Ví dụ 84: Tổng hợp hợp chất 233 (4-(((2S,6R)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Axit 2-(3-clophenyl)axetic (0,200 g, 0,669 mmol), metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,126 g, 0,736 mmol), EDCI (0,257 g, 1,339 mmol), HOBt (0,205 g, 1,339 mmol) và DIPEA (0,584 ml, 3,347 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,187 g, 67,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 233

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,100 g, 0,241 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,295 ml, 4,820 mmol) và kali hydroxit (0,135 g, 2,410 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Dietyl ete (3 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 233 (0,053 g, 52,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,33 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz), 7,27 - 7,24 (m, 3 H), 7,16 - 7,14 (m, 1 H), 4,10 (d, 1 H, *J* = 12,4 Hz), 3,81

(d, 1 H, J = 13,2 Hz), 3,76 - 3,65 (m, 4 H), 2,86 - 2,52 (m, 1 H), 2,43 (d, 1 H, J = 12,4 Hz), 2,38 - 2,28 (m, 2 H), 0,90 (t, 6 H, J = 5,4 Hz); LRMS (ES) m/z 416,1 (M^++1).

Ví dụ 85: Tổng hợp hợp chất 234 (4-(((3R,5S)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), axit 2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetic (0,097 g, 0,457 mmol), HOBt (0,077 g, 0,572 mmol), EDCI (0,110 g, 0,572 mmol) và DIPEA (0,099 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml) ở 25 ℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 7 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,114 g, 65,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 234

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,050 g, 0,110 mmol), hydroxylamin (0,134 ml, 2,190 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,061 g, 1,095 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở 25 ℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 234 (0,027 g, 53,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,68 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,58 - 7,30 (m, 8 H), 7,21 (m, 1 H), 4,39 (brs, 1 H), 4,14 (brs, 1 H) 3,83 -

3,64 (m, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,62 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,29 (brs, 2 H), 1,22 (d, 6 H, J = 20 Hz).

Ví dụ 86: Tổng hợp hợp chất 242 (4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp 3-iodobenzoyl clorua

Axit 3-iodobenzoic (0,200 g, 0,806 mmol) được hòa tan trong $SOCl_2$ (1,170 ml, 16,128 mmol) và được khuấy ở 100℃ trong 2 giờ, và hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,215 g, 100,0%, dầu màu nâu).

Bước 2: Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,215 g, 0,807 mmol), 3-iodobenzoyl clorua (0,233 ml, 0,887 mmol) và TEA (0,224 ml, 1,613 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở 0℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = from 30% to 50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,365 g, 91,8%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,346 g, 0,703 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,118 g, 1,054 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,029 g, 0,035 mmol) và Na_2CO_3 (0,223 g, 2,108 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó,

dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = from 10% to 25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,301 g, 99,0%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 242

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,050 g, 0,116 mmol), hydroxylamin (0,141 ml, 2,312 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,065 g, 1,156 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 242 (0,034 g, 67,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1 H), 7,78 - 7,70 (m, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 7,48 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,37 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,24 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,08 (d, 1 H, J = 3,4 Hz), 6,63 - 6,61 (m, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 2,63 (brs, 2 H), 2,18 - 2,14 (m, 2 H), 1,31 (brs, 6 H).

Ví dụ 87: Tổng hợp hợp chất 243 (4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,120 g, 0,244 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,041 g, 0,366 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,008 g, 0,012 mmol) và Na_2CO_3 (0,077 g, 0,731 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn

hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 47,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 243

4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,050 g, 0,114 mmol), hydroxylamin (0,140 ml, 2,289 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,064 g, 1,144 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 243 (0,029 g, 57,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 3 H), 7,66 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,46 - 7,38 (m, 3 H), 7,20 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,05 - 7,04 (m, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 2,68 - 2,64 (m, 2 H), 2,19 - 2,15 (m, 2 H), 1,32 (brs, 6 H).

Ví dụ 88: Tổng hợp hợp chất 244 (4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,120 g, 0,244 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,077 g, 0,366 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,008 g, 0,012 mmol) và Na_2CO_3(0,077 g, 0,731 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng magie sulfat khan,

rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,049 g, 44,8%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 244

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,049 g, 0,113 mmol), hydroxylamin (0,139 ml, 2,266 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,064 g, 1,133 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 244 (0,013 g, 24,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,50 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,45 - 7,37 (m, 4 H), 7,22 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 6,33 (s, 1 H), 4,23 - 4,22 (m, 2 H), 3,82 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,53 (s, 2 H), 2,68 - 2,63 (m, 2 H), 2,18 - 2,14 (m, 2 H), 1,30 (brs, 6 H).

Ví dụ 89: Tổng hợp hợp chất 245 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,200 g, 0,406 mmol), axit pyridin-4-boronic hydrat (0,086 g, 0,609 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,013 g, 0,020 mmol) và Na_2CO_3 (0,129 g, 1,219 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm.

Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,167 g, 92,8%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 245

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,105 g, 0,236 mmol), hydroxylamin (0,288 ml, 4,712 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,132 g, 2,356 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Tiếp đó, sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất 245 (0,072 g, 54,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 (d, 2 H, J = 6,6 Hz), 8,24 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 8,05 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,98 (s, 1 H), 7,81 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,68 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,61 - 7,56 (m, 3 H), 4,78 (brs, 1 H), 4,24 - 4,00 (m, 3 H), 3,23 - 3,10 (m, 2 H), 1,36 (brs, 6 H).

Ví dụ 90: Tổng hợp hợp chất 246 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (1,2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,100 g, 0,203 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,050 g, 0,406 mmol), Na_2CO_3 (0,065 g, 0,609 mmol) và Pd(dbpf)Cl_2 (0,007 g, 0,010 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp

được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 88,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 246

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,065 g, 0,147 mmol), hydroxylamin (0,090 ml, 1,465 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,191 g, 2,931 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, rồi tiếp đó được cô. Sản phẩm đã cô được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat và nước cất, nhờ đó thu được hợp chất 246 (0,035 g, 53,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,93 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 8,60 (m, 1 H), 7,06 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,82 - 7,77 (m, 1 H), 7,72 - 7,69 (m, 3 H), 7,58 - 7,48 (m, 2 H), 7,39 - 7,35 (m, 3 H), 3,37 - 3,28 (m, 2 H), 2,63 (m, 2 H), 2,19 (dd, 2 H, J = 11,4, 4,0 Hz), 1,32 (s, 6 H).

Ví dụ 91: Tổng hợp hợp chất 247 ((4-(((3R,5S)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(4,4-dimetylxyclohexe-1-enyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (0,9 ml)/nước (0,3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,100 g, 0,203 mmol), 2-(4,4-dimetylxyclohexe-1-enyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,096 g, 0,406 mmol), Na_2CO_3 (0,065 g, 0,609 mmol) và $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã

cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 31,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 247

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(4,4-dimetylxyclohexe-1-enyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,030 g, 0,063 mmol), hydroxylamin (0,039 ml, 0,632 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,082 g, 1,264 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Sản phẩm đã cô được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat và nước cất, nhờ đó thu được hợp chất mong muốn 247 (0,021 g, 69,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,71 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,47 - 7,45 (m, 1 H), 7,38 - 7,32 (m, 4 H), 7,18 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,16 (s, 1 H), 3,51 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 2,38 (m, 2 H), 2,15 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 1,50 - 1,46 (m, 2 H), 2,29 (m, 6 H), 0,94 (s, 6 H).

Ví dụ 92: Tổng hợp hợp chất 248 (4-(((3R,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 21-1, 0,050 g, 0,191 mmol), benzyl bromua (0,023 ml, 0,191 mmol) và K_2CO_3 (0,040 g, 0,286 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,038 g, 56,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 248

Metyl 4-(((3R,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 21-2, 0,038 g, 0,108 mmol), hydroxylamin (0,132 ml, 2,156 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,060 g, 1,078 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 248 (0,018 g, 47,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,44 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 7,3 Hz), 7,29 (dd, 1 H, J = 7,4, 7,4 Hz), 7,23 - 7,22 (m, 1 H), 4,02 (d, 1 H, J = 13,4 Hz), 3,58 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 3,43 - 3,42 (m, 2 H), 2,92 - 2,88 (m, 2 H), 2,49 - 2,47 (m, 2 H), 2,25 - 2,25 (m, 2 H), 1,09 (d, 6 H, J = 6,4 Hz); LRMS (ES) m/z 354,2 (M^++1).

Ví dụ 93: Tổng hợp hợp chất 249 (4-(((3R,5R)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5R)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 21-1, 0,050 g, 0,191 mmol) và TEA (0,053 ml, 0,381 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và 2-furoyl clorua (0,019 ml, 0,191 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,033 g, 48,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 249

Metyl 4-(((3R,5R)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 21-3, 0,033 g, 0,093 mmol), hydroxylamin (0,113 ml, 1,852 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,052 g, 0,926 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 249 (0,019 g, 57,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,66 (s, 1 H), 7,48 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 3,3 Hz), 6,58 (s, 1 H), 4,17 - 4,13 (m, 2 H), 3,67 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 3,53 (d, 1 H, J = 13,8 Hz), 2,68 - 2,65 (m, 2 H), 2,42 - 2,38 (m, 2 H), 1,35 (d, 6 H, J = 6,4 Hz); LRMS (ES) m/z 358,1 (M^++1).

Ví dụ 94: Tổng hợp hợp chất 250 (4-(((2S,6R)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-bromophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 2,000 g, 6,693 mmol), axit 2-(3-bromophenyl) axetic (1,583 g, 7,363 mmol), EDCI (2,566 g, 13,386 mmol), HOBt (2,050 g, 13,386 mmol) và DIPEA (5,845 ml, 33,466 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = from 40% to 70%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (2,230 g, 72,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-bromophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-bromophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,100 g, 0,218 mmol), axit phenylboronic (0,029 g, 0,239 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,013g, 0,011 mmol) và Na_2CO_3 (0,069 g,0,653 mmol) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 100℃ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,043 g, 43,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 250

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,043 g, 0,094 mmol), hydroxylamin (0,115 ml, 1,884 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,053 g, 0,942 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất 250 (0,015 g, 34,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 - 7,37 (m, 9 H), 7,30 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,22 (dd, 1 H, J = 7,2, 7,2 Hz), 7,12 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 4,55 - 4,48 (m, 2 H), 4,38 (d, 1 H, J = 14,7 Hz), 4,15 (d, 1 H, J = 15,0 Hz), 3,91 (d, 1 H, J = 15,0 Hz), 3,68 (d, 1 H, J = 6,5 Hz), 3,67 (d, 1 H, J = 14,5 Hz), 3,35 - 3,27 (m, 1 H), 2,97 - 2,91 (m, 3 H), 1,54 (d, 3 H, J = 5,7 Hz), 1,31 (d, 3 H, J = 6,4 Hz).

Ví dụ 95: Tổng hợp hợp chất 251 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(3-(pyridin-4-

yl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-bromophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,200 g, 0,435 mmol), axit pyridin-4-ylborinic (0,059 g, 0,479 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,025 g, 0,022 mmol) và Na_2CO_3 (0,138 g, 1,306 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,123 g, 61,7%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 251

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,100 g, 0,219 mmol), hydroxylamin (0,267 ml, 4,371 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,123 g, 2,186 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất 251 (0,006 g, 6,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, 2 H, J = 5,9 Hz), 7,69 - 7,64 (m, 5 H), 7,45 (dd, 1 H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,34 (d, 3 H, J = 8,3 Hz), 4,16 (d, 1 H, J = 12,8

Hz), 3,91 (d, 1 H, J = 13,1 Hz), 3,82 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,71 (s, 2 H), 2,90 (dd, 1 H, J = 10,4, 13,3 Hz), 2,41 - 2,32 (m, 2 H), 0,96 - 0,85 (m, 6 H).

Ví dụ 96: Tổng hợp hợp chất 252 (4-(((2S,6R)-4-(2-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-bromophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,200 g, 0,435 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,101 g, 0,479 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,025 g, 0,022 mmol) và Na_2CO_3 (0,138 g, 1,306 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,084 g, 41,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 252

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,050 g, 0,108 mmol), hydroxylamin (0,132 ml, 2,162 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,061 g, 1,081 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 252 (0,016 g, 31,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 7,70 - 7,69 (m, 2 H), 7,43 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,34 (d, 2 H, *J* = 5,8 Hz), 7,30 - 7,28 (m, 1 H), 7,16 - 7,16 (m, 1 H), 6,20 - 6,19 (m, 1 H), 4,32 - 4,30 (m, 3 H), 3,94 (t, 2 H, *J* = 5,5 Hz), 3,86 - 3,77 (m, 5 H), 2,85 (dd, 1 H, *J* = 11,3, 11,3 Hz), 2,59 - 2,56 (m, 1 H), 2,52 - 2,50 (m, 3 H), 2,19 - 2,18 (m, 1 H), 1,06 (d, 3 H, *J* = 6,1 Hz), 0,95 (d, 3 H, *J* = 6,2 Hz); LRMS (ES) m/z 464,2 (M^++1).

Ví dụ 97: Tổng hợp hợp chất 253 (4-(((2S,6R)-4-(2-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3-bromophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,150 g, 0,327 mmol), 2-(4,4-dimetylxyclo-1-hexenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,085 g, 0,359 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,019 g, 0,016 mmol) và Na_2CO_3 (0,104 g, 0,980 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,089 g, 55,8%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 253

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,050 g, 0,102 mmol), hydroxylamin (0,125 ml, 2,046 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,057 g, 1,023 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri

hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất 253 (0,015 g, 29,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,33 - 7,26 (m, 4 H), 7,23 (dd, 1 H, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,07 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 6,07 (s, 1 H), 4,15 (d, 1 H, J = 11,0 Hz), 3,85 (d, 1 H, J = 13,2 Hz), 3,76 - 3,65 (m, 4 H), 2,85 (dd, 1 H, J = 11,3, 11,3 Hz), 2,47 - 2,44 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,25 (s, 1 H), 1,98 (s, 1 H), 1,49 (t, 2 H, J = 6,3 Hz), 0,94 (s, 9 H), 0,89 (d, 3 H, J = 5,8 Hz); LRMS (ES) m/z 490,3 (M^++1).

Ví dụ 98: Tổng hợp hợp chất 255 (4-(((3R,5S)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,200 g, 0,762 mmol), 1-(3-(bromometyl)phenyl)-1H-pyrrol (0,198 g, 0,839 mmol) và K_2CO_3 (0,211 g, 1,525 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,164 g, 51,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 255

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,120 mmol), hydroxylamin (0,146 ml,

2,395 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,067 g, 1,197 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở 25℃, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 255 (0,024 g, 47,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,45 - 7,42 (m, 1 H), 7,32 (d, 2 H, J = 5,2 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 2,4 Hz), 7,22 - 7,21 (m, 1 H), 7,13 - 7,11 (m, 2 H) 6,22 - 6,21 (m, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,33 (s, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 4 H), 1,79 - 1,72 (m, 2 H), 0,85 (d, 6 H, J = 16,8 Hz).

Ví dụ 99: Tổng hợp hợp chất 256 (4-(((2S,6R)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,200 g, 0,762 mmol), 1-(3-(bromometyl)phenyl)-1H-pyrrol (0,198 g, 0,839 mmol) và K_2CO_3 (0,211 g, 1,525 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 8 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,177 g, 55,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 256

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,050 g, 0,120 mmol), hydroxylamin (0,146 ml, 2,395 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,067 g, 1,197 mmol)

được hòa tan trong metanol (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 256 (0,031 g, 61,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,41 - 7,30 (m, 7 H), 7,14 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 6,22 - 6,21 (m, 2 H, J = 2,4 Hz), 3,70 (s, 2 H), 3,42 (s, 2H), 2,66 (d, 2 H, J = 10 Hz), 2,57 - 2,52 (m, 2 H), 1,83 - 1,77 (m, 2 H), 0,85 (d, 6 H, J = 10,4 Hz).

Ví dụ 100: Tổng hợp hợp chất 257 (4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 7,000 g, 28,224 mmol), axit 3-iodobenzoic (8,145 g, 31,046 mmol), EDCI (10,821 g, 56,447 mmol), HOBt (7,628 g, 56,447 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (18,238 g, 141,118 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (10,737 g, 77,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức

15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,136 g, 1,219 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,030 g, 8,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 257

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,030 g, 0,069 mmol), hydroxylamin (0,084 ml, 1,378 mmol, 50% dung dịch nước) và kali hydroxit (0,039 g, 0,689 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 257 (0,012 g, 41,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 - 7,79 (m, 2 H), 7,77 - 7,68 (m, 3 H), 7,50 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,29 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,07 (d, 1 H, J = 3,3 Hz), 6,63 - 6,62 (m, 1 H), 4,30 - 4,27 (m, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,01 - 2,99 (m, 1 H), 2,73 - 2,71 (m, 1 H), 2,56 - 2,51 (m, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 0,82 (s, 3 H).

Ví dụ 101: Tổng hợp hợp chất 258 (4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức

15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,136 g, 1,219 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước axit clohydric 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 17,4%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 258

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,061 g, 0,141 mmol), hydroxylamin (0,173 ml, 2,830 mmol, 50% dung dịch nước) và kali hydroxit (0,079 g, 1,415 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 258 (0,016 g, 25,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 - 7,68 (m, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 7,47 - 7,41 (m, 3 H), 7,25 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,03 (s, 1 H), 4,31 - 4,28 (m, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,00 - 2,98 (m, 1 H), 2,71 - 2,68 (m, 1 H), 2,56 - 2,51 (m, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 0,82 (s, 3 H).

Ví dụ 102: Tổng hợp hợp chất 259 (4-(((2S,6R)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức

15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,256 g, 1,219 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 20-65%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,290 g, 79,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 259

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,060 g, 0,134 mmol), hydroxylamin (0,164 ml, 2,675 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,075 g, 1,338 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 259 (0,010g, 16,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,54 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,44 - 7,41 (m, 4 H), 7,28 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,33 (s, 1 H), 4,24 - 4,23 (m, 3 H), 3,83 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,78 (s, 2 H), 2,98 - 2,96 (m, 1 H), 2,70 - 2,68 (m, 1 H), 2,55 - 2,51 (m, 3 H), 2,46 (s, 2 H), 1,02 (s, 3 H), 0,82 (s, 3 H).

Ví dụ 103: Tổng hợp hợp chất 260 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức

15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit pyridin-4-boronic hydrat (0,172 g, 1,219 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và hỗn hợp được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50-65%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,354 g, 98,3%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 260

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,060 g, 0,135 mmol), hydroxylamin (0,165 ml, 2,706 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,076 g, 1,353 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 260 (0,003 g, 5,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 - 8,66 (m, 2 H), 7,91 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,81 (s, 1 H), 7,77 - 7,75 (m, 2 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,61 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,49 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,43 - 7,41 (m, 2H), 4,31 - 4,29 (m, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,02 - 3,02 (m, 1 H), 2,73 - 2,68 (m, 1 H), 2,67 - 2,55 (m, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H).

Ví dụ 104: Tổng hợp hợp chất 261 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl

4-(((2S,6R)-4-(3-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,328 g, 0,665 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,090 g, 0,732 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,022 g, 0,033 mmol) và Na_2CO_3 (0,155 g, 1,464 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50-65%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,244 g, 82,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 261

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,060 g, 0,135 mmol), hydroxylamin (0,165 ml, 2,706 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,076 g, 1,353 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 261 (0,014 g, 23,3%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,91 - 8,90 (m, 1 H), 8,59 - 8,58 (m, 1 H), 8,12 - 8,09 (m, 1 H), 7,81 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,72 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,51 - 7,47 (m, 1 H), 7,43 - 7,39 (m, 3 H), 4,29 - 4,26 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,44 - 3,42 (m, 1 H), 3,01 - 2,99 (m, 1 H), 2,71 - 2,66 (m, 1 H), 2,58 (brs, 2 H), 1,01 (s, 3 H), 0,81 (s, 3 H).

Ví dụ 105: Tổng hợp hợp chất 262 (4-(((2S,6R)-4-(3-(2-flopyridin-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(2-flopyridin-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl

4-(((2S,6R)-4-(3-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), (2-flopyridin-4-yl)boronic acid (0,172 g, 1,219 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,366 g, 97,5%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 262

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(2-flopyridin-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,060 g, 0,130 mmol), hydroxylamin (0,159 ml, 2,600 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,073 g, 1,300 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 262 (0,009 g, 14,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,67 - 7,65 (m, 3 H), 7,54 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,47 - 7,44 (m, 2 H), 7,38 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,60 - 6,59 (m, 1 H), 6,51 (dd, 1 H, J = 6,8, 1,6 Hz), 4,26 - 4,24 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 2,99 - 2,97 (m, 1 H), 2,72 - 2,70 (m, 1 H), 2,66 - 2,54 (m, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,81 (s, 3 H).

Ví dụ 106: Tổng hợp hợp chất 263 (4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức

15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), 2-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,288 g, 1,219 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 16,8%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 263

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,065 g, 0,137 mmol), hydroxylamin (0,167 ml, 2,735 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,077 g, 1,367 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 263 (0,044 g, 68,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,49 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,38 - 7,34 (m, 4 H), 7,21 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,15 - 6,13 (m, 1 H), 4,24 - 4,22 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 2,95 - 2,93 (m, 1 H), 2,67 - 2,50 (m, 4 H), 2,37 (s, 2 H), 1,96 (s, 2 H), 1,47 (t, 2 H, J = 6,3 Hz), 1,05 (s, 3 H), 0,92 (s, 6 H), 0,80 (s, 3 H).

Ví dụ 107: Tổng hợp hợp chất 265 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol), Cs_2CO_3 (0,279 g, 0,858 mmol) và 2-(bromometyl)naphtalen

(0,126 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 48 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (0,230 g, 99,9%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 265

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,230 g, 0,571 mmol), hydroxylamin (0,699 ml, 11,428 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,321 g, 5,714 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được kết tinh bằng metanol (5 ml) để thu được hợp chất 265 (0,042 g, 18,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 - 7,82 (m, 4 H), 7,66 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,50 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 7,47 - 7,44 (m, 2 H), 7,23 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,88 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,67 - 2,61 (m, 4 H), 1,84 (t, 2 H, J = 10,1 Hz), 0,93 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 404,2 (M^++1).

Ví dụ 108: Tổng hợp hợp chất 266 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol), Cs_2CO_3 (0,279 g, 0,858 mmol) và 4-(bromometyl)pyridin (0,098 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và

dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,200 g, 99,0%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 266

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,200 g, 0,566 mmol), hydroxylamin (0,692 ml, 11,317 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,317 g, 5,658 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn 266 (0,019 g, 9,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 8,77 (d, 2 H, J = 6,7 Hz), 8,17 (d, 2 H, J = 6,7 Hz), 7,90 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,67 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 4,45 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 3,41 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 3,03 - 3,00 (m, 4 H), 1,04 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 109: Tổng hợp hợp chất 267 (4-(((3R,5S)-4-(3-clo-2-(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-clo-2-(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperzin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol), Cs_2CO_3 (0,279 g,0,858 mmol) và 1-(bromometyl)-3-clo-2-(triflometyl)benzen (0,156 g, 0,572 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ.

Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,203 g, 78,0%),

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 267

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-clo-2-(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,100 g, 0,220 mmol), hydroxylamin (0,269 ml, 4,396 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,123 g, 2,198 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 267 (0,044 g, 43,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (brs, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,71 - 7,65 (m, 4 H), 7,33 (d, 2 H, J = 3,9 Hz), 4,58 (s, 2 H), 3,44 - 3,35 (m, 3 H), 2,67 (d, 2 H, J = 10,3 Hz), 2,60 (s, 2 H), 1,82 (t, 2 H, J = 9,4 Hz), 0,83 (s, 6 H); LRMS (ES) m/z 456,1 (M^++1).

Ví dụ 110: Tổng hợp hợp chất 268 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,502 mmol), Cs_2CO_3 (0,245 g, 0,753 mmol) và 2-(bromometyl)naphtalen (0,111 g, 0,502 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ

sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,200 g, 99,0%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 268

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,200 g, 0,497 mmol), hydroxylamin (0,608 ml, 9,937 mmol) và kali hydroxit (0,279 g, 4,969 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (3 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô, và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất 268 (0,075 g, 37,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,90 - 7,86 (m, 3 H), 7,78 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,50 - 7,47 (m, 3 H), 7,42 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 3,76 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,71 (d, 2 H, J = 10,6 Hz), 2,60 - 2,56 (m, 2 H), 1,86 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,88 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 404,2 (M^++1).

Ví dụ 111: Tổng hợp hợp chất 270 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-isopentyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-isopentyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol), Cs_2CO_3 (0,279 g, 0,858 mmol) và 1-bromo-3-metylbutan (0,086 ml, 0,720 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước,

và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,190 g, 99,9%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 270

Metyl 4-(((3R,5S)-4-isopentyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,190 g, 0,571 mmol), hydroxylamin (0,699 ml, 11,429 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,321 g, 5,715 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất 270 (0,025 g, 13,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (brs, 1 H), 9,10 (brs, 1 H), 7,75 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,42 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 3,71 (s, 2 H), 3,45 - 3,45 (m, 2 H), 3,18 - 3,18 (m, 2 H), 3,01 (d, 2 H, J = 11,3 Hz), 2,28 (t, 2 H, J = 11,3 Hz), 1,67 - 1,60 (m, 1 H), 1,52 - 1,48 (m, 2 H), 1,22 (d, 6 H, J = 6,3 Hz), 0,93 (d, 6 H, J = 6,6 Hz); LRMS (ES) m/z 334,2 (M^++1).

Ví dụ 112: Tổng hợp hợp chất 271 (N-hydroxy-4-(((2S,6R)-4-isopentyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-isopentyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,502 mmol), Cs_2CO_3 (0,245 g, 0,753 mmol) và 1-bromo-3-metylbutan (0,060 ml, 0,502 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản

phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,170 g, 101,9%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 271

Metyl 4-(((2S,6R)-4-isopentyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,170 g, 0,511 mmol), hydroxylamin (0,626 ml, 10,226 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,287 g, 5,113 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất 271 (0,097 g, 56,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (brs, 1 H), 9,00 (brs, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 3,74 (s, 2 H), 2,70 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,56 - 2,53 (m, 2 H), 2,19 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,70 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 1,57 - 1,54 (m, 1 H), 1,32 - 1,26 (m, 2 H), 0,89 (d, 6 H, J = 6,2 Hz), 0,86 (d, 6 H, J = 6,6 Hz); LRMS (ES) m/z 334,2 (M^++1).

Ví dụ 113: Tổng hợp hợp chất 272 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dmetyl-4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol), Cs_2CO_3 (0,279 g, 0,858 mmol) và 1-bromo-3-metyl-2-buten (0,067 ml, 0,572 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 100℃ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua =

0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,123 g, 65,1%) dưới dạng nguyên liệu thô.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 272

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dmetyl-4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,070 g, 0,212 mmol), hydroxylamin (0,259 ml, 4,237 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,119 g, 2,118 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 272 (0,030 g, 42,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (brs, 1 H), 9,00 (brs, 1 H), 7,69 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 5,30 (s, 1 H), 3,40 (s, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 3,29 (d, 2 H, J = 6,1 Hz), 2,62 - 2,60 (m, 4 H), 1,74 - 1,72 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H), 0,92 (d, 6 H, J = 7,0 Hz); LRMS (ES) m/z 332,2 (M^++1).

Ví dụ 114: Tổng hợp hợp chất 273 (N-hydroxy-4-(((2S,6R)-4-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,502 mmol), Cs_2CO_3 (0,245 g, 0,753 mmol) và 2-iodopropan (0,050 ml, 0,502 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần

tinh chế thêm (0,150 g, 98,2%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 273

Metyl 4-(((2S,6R)-4-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,150 g, 0,493 mmol), hydroxylamin (0,603 ml, 10,226 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,276 g, 4,927 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất 273 (0,097 g, 64,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,46 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 3,93 (s, 2 H), 3,44 - 3,41 (m, 1 H), 3,35 (d, 2 H, J = 11,6 Hz), 2,92 - 2,90 (m, 2 H), 2,77 - 2,74 (m, 2 H), 1,25 (d, 6 H, J = 6,6 Hz), 1,08 (d, 6 H, J = 4,8 Hz); LRMS (ES) m/z 306,2 (M^++1).

Ví dụ 115: Tổng hợp hợp chất 274 (4-(((2S,6R)-4-butyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-butyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,150 g, 0,502 mmol), Cs_2CO_3 (0,245 g, 0,753 mmol) và 1-iodobutan (0,057 ml, 0,502 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,160 g, 100,1%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 274

Metyl 4-(((2S,6R)-4-butyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công

thức 13-3, 0,160 g, 0,502 mmol), hydroxylamin (0,615 ml, 10,049 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,282 g, 5,024 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất 274 (0,087 g, 54,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 4,40 (s, 2 H), 3,58 (d, 2 H, J = 12,4 Hz), 3,37 - 3,36 (m, 2 H), 3,07 - 2,97 (m, 4 H), 1,57 - 1,54 (m, 2 H), 1,39 (d, 6 H, J = 6,3 Hz), 1,26 - 1,20 (m, 2 H), 0,79 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); LRMS (ES) m/z 320,2 (M^++1).

Ví dụ 116: Tổng hợp hợp chất 275 (4-(((3R,5S)-4-butyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-butyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,150 g, 0,502 mmol), Cs_2CO_3 (0,245 g, 0,753 mmol) và 1-iodobutan (0,057 ml, 0,502 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml), và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 17 giờ, rồi tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và dung dịch nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,120 g, 98,9%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 275

Metyl 4-(((3R,5S)-4-butyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,120 g, 0,377 mmol), hydroxylamin (0,461 ml, 7,537 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,211 g, 3,768 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và

dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn 275 (0,088 g, 73,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,15 - 4,15 (m, 2 H), 3,57 - 3,56 (m, 2 H), 3,44 (d, 2 H, J = 13,2 Hz), 3,22 (t, 2 H, J = 8,5 Hz), 2,91 - 2,90 (m, 2 H), 1,58 - 1,54 (m, 2 H), 1,28 (d, 6 H, J = 6,4 Hz), 0,82 (t, 3 H, J = 7,4 Hz); LRMS (ES) m/z 320,2 (M^++1).

Ví dụ 117: Tổng hợp hợp chất 276 (4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 4,000 g, 16,128 mmol), 2-iodobenzoic acid (4,654 g, 17,741 mmol), EDCI (6,183 g, 32,255 mmol), HOBt (4,359 g, 32,255 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (10,422 g, 80,639 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (7,630 g, 96,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,136 g, 1,219 mmol),

$Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g,0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,211 g, 60,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 276

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,060 g, 0,139 mmol), hydroxylamin (0,170 ml, 2,775 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,078 g, 1,387 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 276 (0,017 g, 27,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 - 7,65 (m, 4 H), 7,50 - 7,47 (m, 1 H), 7,40 - 7,30 (m, 3 H), 7,26 (t, 1 H, J = 6,8 Hz), 6,69 (dd, 1 H, J = 27,4, 9,3 Hz), 6,61 - 6,51 (m, 1 H), 4,36 - 4,33 (m, 1 H), 3,76 - 3,61 (m, 2 H), 3,09 - 2,99 (m, 1 H), 2,83 - 2,77 (m, 1 H), 2,69 - 2,55 (m, 3 H), 1,03 (d, 3 H, J = 5,9 Hz), 0,70 (m, 3 H).

Ví dụ 118: Tổng hợp hợp chất 277 (4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,136 g, 1,219 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm

nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,186 g, 52,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 277

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,060 g, 0,139 mmol), hydroxylamin (0,170 ml, 2,775 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,078 g, 1,387 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 277 (0,023 g, 37,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 1 H), 7,77 - 7,64 (m, 3 H), 7,58 - 7,52 (m, 1 H), 7,46 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,36 (q, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,29 - 7,25 (m, 2 H), 6,67 - 6,66 (m, 1 H), 4,31 (d, 1 H, J = 10,5 Hz), 3,74 (s, 1 H), 3,62 (q, 2 H, J = 18,9 Hz), 2,90 (m, 1 H), 2,76 - 2,68 (m, 1 H), 2,62 - 2,56 (m, 2 H), 1,00 - 0,98 (m, 3 H), 0,66 (m, 3 H).

Ví dụ 119: Tổng hợp hợp chất 278 (4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,256 g, 1,219 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,026 g,0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol) được hòa tan trong 1,2-

dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở 100℃. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,272 g, 74,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 278

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,060 g, 0,134 mmol), hydroxylamin (0,164 ml, 2,675 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,075 g, 1,338 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 278 (0,049 g, 81,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,45 - 7,39 (m, 3 H), 7,31 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,23 - 7,18 (m, 1 H), 5,83 - 5,76 (m, 1 H), 4,32 - 4,29 (m, 1 H), 4,15 - 4,10 (m, 2 H), 3,78 - 3,73 (m, 4 H), 3,06 (d, 1 H, J = 12,6 Hz), 2,78 (q, 1 H, J = 10,9 Hz), 2,67 - 2,56 (m, 2 H), 2,24 - 2,10 (m, 1 H), 1,03 - 1,02 (m, 3 H), 0,80 - 0,78 (m, 3 H).

Ví dụ 120: Tổng hợp hợp chất 279 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit pyridin-3-ylboronioc (0,150 g, 1,219 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437

mmol) được hòa tan trong 1,2-dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở 100℃. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50-60%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,348 g, 96,7%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 279

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,070 g, 0,158 mmol), hydroxylamin (0,193 ml, 3,156 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,089 g, 1,578 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 279 (0,062 g, 88,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,53 (m, 2 H), 7,82 - 7,76 (m, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,60 - 7,43 (m, 4 H), 7,34 (dd, 3 H, J = 36,4, 7,5 Hz), 4,20 (d, 1 H, J = 12,5 Hz), 3,72 - 3,60 (m, 1 H), 3,55 - 3,41 (m, 1 H), 3,06 - 2,86 (m, 1 H), 2,66 - 2,63 (m, 1 H), 2,28 - 2,22 (m, 1 H), 1,99 (brs, 1 H), 1,06 (brs, 1 H), 0,92 - 0,91 (m, 3 H), 0,68 - 0,62 (m, 3 H).

Ví dụ 121: Tổng hợp hợp chất 280 (4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-1, 0,400 g, 0,812 mmol), 2-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,288 g, 1,219 mmol), Pd(dbpf)Cl_2

(0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol) được hòa tan trong 1,2-dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở 100℃. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 10-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,274 g, 71,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 280

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 15-2, 0,060 g, 0,135 mmol), hydroxylamin (0,165 ml, 2,706 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,076 g, 1,353 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 280 (0,049 g, 75,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 - 7,67 (m, 2 H), 7,38 - 7,34 (m, 3 H), 7,31 - 7,24 (m, 2 H), 7,16 (t, 1 H, J = 8,7 Hz), 5,56 (s, 1 H), 4,29 (dd, 1 H, J = 31,1, 13,2 Hz), 3,81 - 3,71 (m, 2 H), 3,09 (t, 1 H, J = 14,5 Hz), 2,84 - 2,62 (m, 2 H), 2,46 - 2,33 (m, 3 H), 2,10 (brs, 1 H), 1,88 - 1,73 (m, 2 H), 1,44 - 1,38 (m, 2 H), 1,05 - 1,00 (m, 3 H), 0,95 - 0,89 (m, 6 H), 0,81 - 0,67 (m, 3 H).

Ví dụ 122: Tổng hợp hợp chất 283 (4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp 2-iodobenzoyl clorua

Axit 2-Iodobenzoic (4,000 g, 16,128 mmol) và $SOCl_2$ (23,399 ml, 322,555 mmol) được khuấy qua đêm ở 100℃, rồi tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4,295

g, 99,9%, dầu màu nâu).

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 4,295 g, 16,119 mmol), 2-iodobenzoyl clorua (4,652 g, 17,731 mmol) và TEA (4,469 ml, 32,237 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (70 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (7,120 g, 89,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,136 g, 1,219 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 0-15%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,040 g, 11,4%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 283

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,040 g, 0,092 mmol), hydroxylamin (0,113 ml, 1,850 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,052 g, 0,925 mmol)

được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 283 (0,016 g, 39,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 - 7,68 (m, 4 H), 7,46 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,41 - 7,21 (m, 4 H), 6,73 (dd, 1 H, J = 33,6, 3,4 Hz), 6,61 - 6,59 (m, 1 H), 4,70 - 4,65 (m, 1 H), 3,56 - 3,41 (m, 3 H), 2,72 - 2,66 (m, 1 H), 2,41 - 2,33 (m, 1 H), 2,18 - 2,03 (m, 1 H), 1,63 - 1,60 (m, 1 H), 1,33 (t, 3 H, J = 9,8 Hz), 1,16 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 0,86 (d, 1 H, J = 6,8 Hz).

Ví dụ 123: Tổng hợp hợp chất 284 (4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,136 g, 1,219 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,128 g, 36,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 284

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,128 g, 0,296 mmol), hydroxylamin (0,362 ml, 5,919 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,166 g, 2,959 mmol)

được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 284 (0,038 g, 29,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 - 7,75 (m, 2 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,60 - 7,51 (m, 1 H), 7,46 - 7,35 (m, 2 H), 7,33 - 7,21 (m, 3 H), 6,82 - 6,66 (m, 1 H), 4,69 - 4,54 (m, 1 H), 3,52 - 3,49 (m, 1 H), 3,27 - 3,25 (m, 1 H), 2,70 - 2,56 (m, 1 H), 2,37 - 2,34 (m, 1 H), 2,16 - 2,04 (m, 1 H), 1,86 - 1,82 (m, 1 H), 1,39 - 1,21 (m, 4 H), 1,12 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 0,82 (d, 1 H, J = 6,8 Hz).

Ví dụ 124: Tổng hợp hợp chất 285 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit pyridin-4-boronic hydrat (0,172 g, 1,219 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50-60%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,129 g, 35,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 285

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,060 g, 0,135 mmol), hydroxylamin (0,165 ml,

2,706 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,076 g, 1,353 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 285 (0,016 g, 26,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, 2 H, J = 5,8 Hz), 7,67 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,61 - 7,41 (m, 6 H), 7,30 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,34 (brs, 1 H), 3,24 - 3,17 (m, 3 H), 2,24 (d, 1 H, J = 11,0 Hz), 1,44 - 1,40 (m, 1 H), 1,29 (d, 3 H, J = 6,7 Hz), 1,07 (d, 3 H, J = 6,6 Hz).

Ví dụ 125: Tổng hợp hợp chất 286 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl ((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,400 g, 0,812 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,150 g, 1,219 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,292 g, 81,1%) dưới dạng chắt rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 286

Metyl ((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,060 g, 0,135 mmol), hydroxylamin (0,165 ml, 2,706 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,076 g, 1,353 mmol)

được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 286 (0,050 g, 83,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,57 (m, 2 H), 7,78 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,68 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,57 - 7,43 (m, 5 H), 7,30 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 4,31 - 4,29 (m, 1 H), 3,26 - 3,18 (m, 3 H), 2,23 (d, 1 H, J = 11,2 Hz), 1,37 - 1,35 (m, 1 H), 1,28 (d, 3 H, J = 6,7 Hz), 1,07 (d, 3 H, J = 6,7 Hz).

Ví dụ 126: Tổng hợp hợp chất 288 (4-(((3R,5S)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,400 g, 0,812 mmol), 2-(4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,288 g, 1,219 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,026 g,0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,143 g, 37,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 288

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-3, 0,060 g, 0,126 mmol), hydroxylamin (0,155 ml, 2,528 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali

hydroxit (0,071 g, 1,264 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 288 (0,047 g, 78,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,36 - 7,26 (m, 4 H), 7,21 - 7,19 (m, 2 H), 5,55 (s, 1 H), 4,48 (brs, 1 H), 3,50 - 3,47 (m, 2 H), 2,69 (d, 1 H, J = 11,0 Hz), 2,40 - 2,37 (m, 1 H), 2,12 - 1,98 (m, 3 H), 1,86 - 1,81 (m, 2 H), 1,41 - 1,38 (m, 2 H), 1,34 (d, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,17 (d, 3 H, J = 6,6 Hz), 0,93 - 0,91 (m, 6 H).

Ví dụ 127: Tổng hợp hợp chất 290 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-metylbenzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-metylbenzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 4-metylbenzoyl clorua (0,060 ml, 0,457 mmol) và TEA (0,077 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở 25 ℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,078 g, 53,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 290

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-metylbenzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,131 mmol), hydroxylamin (0,161 ml, 2,628 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,074 g, 1,314 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) ở 25 ℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ

sung vào dung dịch phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%) và được cô để thu được hợp chất 290 (0,019 g, 37,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,53 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,21 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,17 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,38 (s, 2 H), 3,20 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29 (brs, 6 H).

Ví dụ 128: Tổng hợp hợp chất 291 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(4-metoxybenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-metoxybenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 4-metoxybenzoyl clorua (0,062 ml, 0,457 mmol) và TEA (0,077 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở 25 ℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,088 g, 58,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 291

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-metoxybenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,126 mmol), hydroxylamin (0,154 ml, 2,522 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,071 g, 1,261 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) ở 25 ℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp

hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%) và được cô để thu được hợp chất 291 (0,023 g, 45,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,52 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,24 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,93 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,38 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,36 - 3,20 (m, 4 H), 1,29 (brs, 6 H).

Ví dụ 129: Tổng hợp hợp chất 292 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-pivaloylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-pivaloylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), pivaloyl clorua (0,055 g, 0,457 mmol) và TEA (0,077 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,105 g, 79,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 292

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-pivaloylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,144 mmol), hydroxylamin (0,177 ml, 2,886 mmol) và kali hydroxit (0,081 g, 1,443 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản

phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn 292 (0,018 g, 35,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,52 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,75 - 4,73 (m, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 3,13 (m, 2 H), 1,31 (brs, 6 H), 1,12 (s, 9 H).

Ví dụ 130: Tổng hợp hợp chất 293 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propionylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propionylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), propionyl clorua (0,042 g, 0,457 mmol) và TEA (0,077 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,113 g, 93,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 293

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propionylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,157 mmol), hydroxylamin (0,192 ml, 3,141 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,088 g, 1,570 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%) và được cô để

thu được hợp chất 293 (0,027 g, 53,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,66 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,52 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 4,75 - 4,73 (m, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,40 - 3,37 (m, 2 H), 3,12 - 3,08 (m, 2 H), 2,42 - 2,27 (m, 2 H), 1,31 (brs, 6 H), 0,95 (t, 3 H, J = 11,6 Hz).

Ví dụ 131: Tổng hợp hợp chất 294 (4-(((3R,5S)-4-butyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-butyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), butyryl clorua (0,049 g, 0,457 mmol) và TEA (0,077 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,077 g, 60,8%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 294

Metyl 4-(((3R,5S)-4-butyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,150 mmol), hydroxylamin (0,184 ml, 3,008 mmol) và kali hydroxit (0,084 g, 1,504 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%) và được cô để thu được hợp chất 294 (0,024 g, 47,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,67 (d, 2 H, J = 6,5 Hz), 7,52 (d, 2 H, J = 6,1 Hz), 4,73 - 4,71 (m, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,40 - 3,37 (m, 2 H), 3,11 - 3,09 (m, 2 H), 2,35 - 2,23 (m, 2 H), 1,44 (q, 6 H, J = 14,8, 7,4 Hz), 1,33 (brs, 3 H), 1,22 (brs, 3 H), 0,77 (t, 3 H, J = 7,4 Hz).

Ví dụ 132: Tổng hợp hợp chất 295 (4-(((3R,5S)-4-(xyclopropancacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(xyclopropancacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), xyclopropancacbonyl clorua (0,042 ml, 0,457 mmol) và TEA (0,077 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,105 g, 83,4%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 295

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(xyclopropancacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,151 mmol), hydroxylamin (0,185 ml, 3,026 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,085 g, 1,513 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%) và được cô để thu được hợp chất 295 (0,021 g, 41,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,53 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,73 - 4,71 (m, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,43 - 3,40 (m, 2 H), 3,14 - 3,12 (m, 2 H), 1,83 - 1,25 (m, 1 H), 1,28 (brs, 6 H), 0,79 - 0,75 (m, 4 H).

Ví dụ 133: Tổng hợp hợp chất 296 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-isobutyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-isobutyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), isobutyryl clorua (0,048 ml, 0,457 mmol) và TEA (0,077 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,097 g, 76,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 296

Metyl 4-(((3R,5S)-4-isobutyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,150 mmol), hydroxylamin (0,184 ml, 3,008 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,084 g, 1,504 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%) và được cô để thu được hợp chất 296 (0,025 g, 49,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,52 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,73 (m, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,41 - 3,38 (m, 2 H), 3,13 - 3,09 (m,

2 H), 2,83 - 2,79 (m, 1 H), 1,33 (brs, 3 H), 1,22 (brs, 3 H), 0,95 - 0,93 (m, 6 H).

Ví dụ 134: Tổng hợp hợp chất 297 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 3-metylbutanoyl clorua (55 mg, 0,457 mmol) và TEA (0,077 g, 0,762 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn (0,078 g, 59,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 297

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,050 g, 0,144 mmol), hydroxylamin (0,177 ml, 2,886 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,081 g, 1,443 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) ở 25℃, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn 297 (0,021 g, 41,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,52 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 4,78 - 4,75 (m, 1 H), 4,44 - 4,43 (m, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,40 - 3,38 (m, 2 H), 3,10 - 3,09 (m, 2 H), 2,32 - 2,08 (m, 2 H), 1,91 - 1,84 (m, 1 H), 1,32 (brs, 3 H), 1,25

(brs, 1 H), 0,82 - 0,72 (m, 6 H).

Ví dụ 135: Tổng hợp hợp chất 298 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,200 g, 0,762 mmol), 3-(triflometyl)benzaldehit (0,133 g, 0,762 mmol) và axit axetic (0,022 ml, 0,762 mmol) được hòa tan trong 1,2-etylen clorua (4 ml), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó $Na(CN)BH_3$ (0,048 g, 0,762 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,246 g, 76,7%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 298

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,100 g, 0,238 mmol), hydroxylamin (0,291 ml, 4,757 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,133 g, 2,378 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 298 (0,061 g, 60,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 - 7,56 (m, 6 H), 7,28 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 3,73 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,65 - 2,26 (m, 4 H), 1,85 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,91

(d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 422,1 (M^++1).

Ví dụ 136: Tổng hợp hợp chất 299 (4-(((2S,6R)-4-(4-(dimetylamino)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(dimetylamino)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 4-(dimetylamino)benzaldehit (0,057 g, 0,381 mmol) và axit axetic (0,011 ml, 0,381 mmol) được hòa tan trong 1,2-etylen clorua (4 ml), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó $Na(CN)BH_3$ (0,024 g, 0,381 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,062 g, 41,1%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 299

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(dimetylamino)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,062 g, 0,157 mmol), hydroxylamin (0,192 ml, 3,135 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,088 g, 1,567 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (5 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 299 (0,041 g, 66,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,36 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,07 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,67 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 3,72 (s, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 2,63 (d, 2 H, J = 10,5 Hz), 2,55 - 2,51 (m, 2 H), 1,73 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 0,87 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 397,2 (M^++1).

Ví dụ 137: Tổng hợp hợp chất 300 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 4-(metylsulfonyl)benzaldehit (0,070 g, 0,381 mmol) và axit axetic (0,011 ml, 0,381 mmol) được hòa tan trong 1,2-etylen clorua (4 ml), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó $Na(CN)BH_3$ (0,024 g, 0,381 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,058 g, 35,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 300

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,058 g, 0,135 mmol), hydroxylamin (0,165 ml, 2,694 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,076 g, 1,347 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 300 (0,015 g, 25,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,65 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,57 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,74 (s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,65 (d, 2 H, J = 11,8 Hz), 2,60 - 2,56 (m, 2 H), 1,85 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,93 (d, 6 H, J = 6,8 Hz); LRMS (ES) m/z 432,2 (M^++1).

Ví dụ 138: Tổng hợp hợp chất 301 (4-(((2S,6R)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 4-(1H-imidazol-1-yl)benzaldehit (0,066 g, 0,381 mmol) và axit axetic (0,011 ml, 0,381 mmol) được hòa tan trong 1,2-etylen clorua (4 ml), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó $Na(CN)BH_3$ (0,024 g, 0,381 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,065 g, 40,7%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 301

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,065 g, 0,155 mmol), hydroxylamin (0,190 ml, 3,106 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,087 g, 1,553 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 301 (0,037 g, 56,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (brs, 1 H), 9,00 (brs, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,60 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,42 (d, 4 H, J = 8,0 Hz), 7,10 (s, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 2,68 (d, 2 H, J = 10,6 Hz), 2,60 - 2,58 (m, 2 H), 1,83 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 0,89 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z

420,2 (M^++1).

Ví dụ 139: Tổng hợp hợp chất 302 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(thiophen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(thiophen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 4-(thiophen-2-yl)benzaldehit (0,072 g, 0,381 mmol) và axit axetic (0,011 ml, 0,381 mmol) được hòa tan trong 1,2-etylen clorua (4 ml), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó $Na(CN)BH_3$ (0,024 g, 0,381 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,022 g, 13,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 302

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(thiophen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,022 g, 0,051 mmol), hydroxylamin (0,062 ml, 1,012 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,028 g, 0,506 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 302 (0,019 g, 86,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,61 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,53 (d, 1 H, J = 5,0 Hz), 7,49 (d, 1 H, J = 3,2 Hz), 7,33 - 7,31 (m, 4 H), 7,13

(dd, 1 H, J = 4,4, 4,4 Hz), 3,74 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,67 (d, 2 H, J = 9,5 Hz), 2,56 - 2,51 (m, 2 H), 1,82 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 436,2 (M^++1).

Ví dụ 140: Tổng hợp hợp chất 303 (4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 4-(furan-2-yl)benzaldehit (0,066 g, 0,381 mmol) và axit axetic (0,011 ml, 0,381 mmol) được hòa tan trong 1,2-etylen clorua (4 ml), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó $Na(CN)BH_3$ (0,024 g, 0,381 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,053 g, 33,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 303

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,053 g, 0,127 mmol), hydroxylamin (0,155 ml, 2,533 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,071 g, 1,266 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (5 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 303 (0,045 g, 84,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (s, 1 H), 7,73 - 7,63 (m, 4 H), 7,33 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,91 (d, 1 H, J = 3,1 Hz), 6,59 (dd, 1 H, J

= 3,4, 1,8 Hz), 3,72 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,65 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,56 - 2,55 (m, 2 H), 1,81 - 1,79 (m, 2 H), 0,91 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 420,2 (M^++1).

Ví dụ 141: Tổng hợp hợp chất 304 (4-(((2S,6R)-4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzaldehit (0,066 g, 0,381 mmol) và axit axetic (0,011 ml, 0,381 mmol) được hòa tan trong 1,2-etylen clorua (4 ml), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó $Na(CN)BH_3$ (0,024 g, 0,381 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,064 g, 40,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 304

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,064 g, 0,153 mmol), hydroxylamin (0,187 ml, 3,051 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,086 g, 1,526 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 304 (0,016 g, 24,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (brs, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,00 (brs, 1

H), 8,23 (s, 1 H), 7,81 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 3,75 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,68 (d, 2 H, J = 10,2 Hz), 2,61 - 2,26 (m, 2 H), 1,84 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 0,89 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 421,2 (M^++1),

Ví dụ 142: Tổng hợp hợp chất 305 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-2, 0,100 g, 0,381 mmol), 2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehit (0,071 g, 0,381 mmol) và axit axetic (0,011 ml, 0,381 mmol) được hòa tan trong 1,2-etylen clorua (4 ml), và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, rồi tiếp đó $Na(CN)BH_3$ (0,024 g, 0,381 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,066 g, 40,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 305

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 13-3, 0,066 g, 0,153 mmol), hydroxylamin (0,187 ml, 3,052 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,086 g, 1,526 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (5 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 305 (0,036 g, 54,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,56 (dd, 1 H, J =

7,6, 1,5 Hz), 7,49 (ddd, 1 H, J = 7,5, 7,5, 1,4 Hz), 7,43 (dt, 1 H, J = 7,5, 7,5, 1,7 Hz), 7,37 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,31 (dd, 1 H, J = 7,7, 1,2 Hz), 7,15 (d, 1 H, J = 1,3 Hz), 6,91 (d, 1 H, J = 1,2 Hz), 3,75 (s, 2 H), 3,12 - 3,04 (m, 2 H), 2,48 - 2,46 (m, 4 H), 2,05 (s, 3 H), 1,68 (t, 2 H, J = 10,7 Hz), 0,85 (d, 6 H, J = 7,0 Hz); LRMS (ES) m/z 434,2 (M^++1).

Ví dụ 143: Tổng hợp hợp chất 309 (4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (1 ml)/nước (0,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,028 g, 0,251 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,066 g, 0,627 mmol) ở nhiệt độ phòng, và được gia nhiệt bằng bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,052 g, 59,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 309

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,030 g, 0,072 mmol), hydroxylamin (0,088 ml, 1,434 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,040 g, 0,717 mmol) được hòa tan trong metanol (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 309 (0,021 g, 69,8%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J

= 8,1 Hz), 7,55 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz), 7,31 - 7,27 (m, 4 H), 3,72 (s, 1 H), 3,39 (s, 2 H), 2,67 - 2,64 (m, 2 H), 2,58 - 2,56 (m, 2 H), 1,83 - 1,73 (m, 2 H), 0,90 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H).

Ví dụ 144: Tổng hợp hợp chất 321 ((2S,6R)-N-(3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)-4-(4-((E)-3-(hydroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin (0,500 g, 4,379 mmol), (E)-metyl 3-(4-(bromometyl)phenyl)acrylat (công thức 8-4, 1,173 g, 4,598 mmol) và Cs_2CO_3 (2,140 g, 6,568 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (1,090 g, 86,3%) dưới dạng chất rắn màu cam.

Bước 2: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-4-((3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)carbamoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)mthyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 9-1, 0,050 g, 0,173 mmol) và TEA (0,036 ml, 0,260 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và 1-(3-isoxyanatophenyl)-1H-pyrrol (0,034 g, 0,182 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ 40 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xe-lit để loại bỏ chất rắn, và nước được bổ sung vào dịch lọc, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,050 g, 61,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 321

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-4-((3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)carbamoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)mthyl)phenyl)acrylat (công thức 9-2, 0,050 g, 0,106 mmol), hydroxylamin (0,129 ml, 2,116 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,059 g, 1,058 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 321 (0,048 g, 95,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (brs, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,73 - 7,72 (m, 1 H), 7,52 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,42 - 7,28 (m, 6 H), 7,24 (dd, 2 H, J = 2,1, 2,1 Hz), 7,12 (dd, 1 H, J = 7,9, 1,3 Hz), 6,45 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 6,26 (dd, 1 H, J = 2,1, 2,1 Hz), 4,24 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 3,53 (s, 2 H), 2,69 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,14 (d, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,31 (d, 6 H, J = 6,6 Hz); LRMS (ES) m/z 474,2 (M^++1).

Ví dụ 145: Tổng hợp hợp chất 322 ((E)-3-(4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 9-1, 0,050 g, 0,173 mmol) và TEA (0,036 ml, 0,260 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và furan-2-cacbonyl clorua (0,018 ml, 0,182 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ 30 phút. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,053 g, 79,9%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 322

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 9-2, 0,053 g, 0,139 mmol), hydroxylamin (0,170 ml, 2,772 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,078 g, 1,386 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 322 (0,027 g, 50,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (brs, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,46 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,10 (d, 1 H, J = 15,7 Hz), 6,95 (s, 1 H), 6,61 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 6,39 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 4,49 - 4,48 (m, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 2,70 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,12 (d, 2 H, J = 7,2 Hz), 1,37 (d, 6 H, J = 6,2 Hz); LRMS (ES) m/z 384,1 (M^++1).

Ví dụ 146: Tổng hợp hợp chất 323 ((E)-3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp ((E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 9-1, 0,050 g, 0,173 mmol) và TEA (0,036 ml, 0,260 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và 2-phenylaxetyl clorua (0,024 ml, 0,182 mmol) được bổ sung ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,037 g, 52,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 323

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 9-2, 0,037 g, 0,091 mmol), hydroxylamin (0,111 ml, 1,820 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,051 g, 0,910 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 323 (0,021 g, 56,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 9,90 (brs, 1 H), 7,48 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,32 - 7,28 (m, 2 H), 7,23 - 7,17 (m, 4 H), 6,41 (d, 1 H, J = 15,8 Hz), 4,42 (s, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 3,77 (d, 1 H, J = 13,8 Hz), 3,62 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 3,48 (s, 2 H), 2,68 - 2,62 (m, 2 H), 2,01 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 0,88 - 0,85 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 408,2 (M^++1).

Ví dụ 147: Tổng hợp hợp chất 326 (4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimethypiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (3 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,400 g, 0,812 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,256 g, 1,219 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,026 g, 0,041 mmol) và Na_2CO_3 (0,258 g, 2,437 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120 ℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit;

etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,098 g, 26,8%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 326

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimethypiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,098 g, 0,218 mmol), hydroxylamin (0,267 ml, 4,370 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,123 g, 2,185 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 326 (0,010 g, 9,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,41 - 7,23 (m, 6 H), 5,81 (s, 1 H), 4,49 (br, 1 H), 4,15 - 4,14 (m, 2 H), 3,78 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,49 (s, 2 H), 2,71 - 2,68 (m, 2 H), 2,15 - 2,02 (m, 3 H), 1,34 (d, 3 H, J = 6,7 Hz), 1,13 (d, 3 H, J = 6,7 Hz)

Ví dụ 148: Tổng hợp hợp chất 327 (4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,250 g, 0,523 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,088 g, 0,784 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,017 g, 0,026 mmol) và Na_2CO_3 (0,166 g, 1,568 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô để thu được

hợp chất mong muốn (0,066 g, 30,0%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 327

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,066 g, 0,157 mmol), hydroxylamin (0,192 ml, 3,140 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,088 g, 1,570 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 327 (0,044 g, 66,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,80 (s, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,56 - 7,54 (m, 1 H), 7,33 - 7,23 (m, 4 H), 6,71 (d, 1 H, J = 3,3 Hz), 6,64 - 6,62 (m, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 2,69 - 2,60 (m, 4 H), 1,85 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,76 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 149: Tổng hợp hợp chất 328 (4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,250 g, 0,523 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,088 g, 0,784 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,017 g, 0,026 mmol) và Na_2CO_3 (0,166 g, 1,568 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,020 g, 9,3%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 328

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,020 g, 0,049 mmol), hydroxylamin (0,060 ml, 0,975 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,027 g, 0,487 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 328 (0,010 g, 50,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 - 7,84 (m, 2 H), 7,76 - 7,76 (m, 1 H), 7,69 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,28 (t, 4 H, J = 8,0 Hz), 7,19 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,76 - 6,75 (m, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 2,65 (d, 2 H, J = 10,3 Hz), 2,58 - 2,55 (m, 2 H), 1,84 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,76 (d, 1 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 150: Tổng hợp hợp chất 329 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,250 g, 0,523 mmol), axit pyridin-4-boronic hydrat (0,110 g, 0,784 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,017 g, 0,026 mmol) và Na_2CO_3 (0,166 g, 1,568 mmol) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở 100℃. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 20-60%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,139 g, 62,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 329

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,088 g, 0,204 mmol), hydroxylamin (0,250 ml, 4,083 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,115 g, 2,042 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 329 (0,076 g, 86,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 - 8,63 (m, 2 H), 7,85 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,69 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 - 7,38 (m, 3 H), 7,32 - 7,27 (m, 3 H), 7,18 - 7,16 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 2,58 (d, 2 H, J = 10,2 Hz), 2,44 - 2,43 (m, 2 H), 1,82 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,75 (d, 6 H, J = 6,2 Hz).

Ví dụ 151: Tổng hợp hợp chất 330 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,250 g, 0,523 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,096 g, 0,784 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,017 g, 0,026 mmol) và Na_2CO_3 (0,166 g, 1,568 mmol) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở 100℃. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 20-60%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,083 g, 36,8%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 330

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-

yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,083 g, 0,192 mmol), hydroxylamin (0,235 ml, 3,841 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,108 g, 1,921 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô. Tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, Cột C19x100, axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước/axetonitril = 5-80%), sau đó hợp chất được cho đi qua cột (nhựa PL-HCO_3 MP, metanol), rồi tiếp đó được cô đặc để thu được hợp chất 330 (0,012 g, 14,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,59 (m, 1 H), 8,55 (d, 1 H, J = 2,1 Hz), 7,82 (dd, 2 H, J = 13,4, 4,8 Hz), 7,68 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,50 - 7,47 (m, 1 H), 7,40 (t, 1 H, J = 7,0 Hz), 7,38 - 7,26 (m, 3 H), 7,18 - 7,16 (m, 1 H), 3,56 (s, 2 H), 2,58 (d, 2 H, J = 10,0 Hz), 2,46 - 2,43 (m, 2 H), 1,82 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,75 (d, 6 H, J = 6,2 Hz),

Ví dụ 152: Tổng hợp hợp chất 331 (4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,250 g, 0,523 mmol), 2-(4,4-dimetylcyclehex-1-en-1-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,185 g, 0,784 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,017 g, 0,026 mmol) và Na_2CO_3 (0,166 g, 1,568 mmol) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô

được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,044 g, 18,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 331

Metyl 4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,044 g, 0,096 mmol), hydroxylamin (0,118 ml, 1,928 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,054 g, 0,964 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 331 (0,038g, 85,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, 3 H, J = 8,1 Hz), 7,22 - 7,20 (m, 3 H), 7,10 (t, 1 H, J = 7,2 Hz), 5,40 (s, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 2,64 (d, 2 H, J = 10,4 Hz), 2,16 (s, 2 H), 1,94 (s, 2 H), 1,82 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 1,47 (t, 2 H, J = 6,2 Hz), 1,00 (s, 6 H), 0,78 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 153: Tổng hợp hợp chất 332 (4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (2 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,250 g, 0,523 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,165 g, 0,784 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,017 g, 0,026 mmol) và Na_2CO_3 (0,166 g, 1,568 mmol) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở 100℃. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô

để thu được hợp chất mong muốn (0,108 g, 47,6%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 332

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,108 g, 0,249 mmol), hydroxylamin (0,304 ml, 4,970 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,139 g, 2,485 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô. Tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, Cột C19×100, axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước/axetonitril = 5-80%), sau đó hợp chất được cho đi qua cột (nhựa PL-HCO_3 MP, metanol), rồi tiếp đó được cô đặc để thu được hợp chất 332 (0,017g, 15,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 - 7,68 (m, 3 H), 7,29 - 7,20 (m, 3 H), 7,14 (t, 1 H, J = 6,9 Hz), 7,04 - 7,02 (m, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 4,19 - 4,19 (m, 2 H), 3,82 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,64 (s, 2 H), 2,66 - 2,57 (m, 4 H), 2,26 (s, 2 H), 1,84 (t, 2 H, J = 10,3 Hz), 0,79 - 0,78 (m, 6 H).

Ví dụ 154: Tổng hợp hợp chất 340 (4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-bromobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

4-Bromobenzoyl clorua (1,000 g, 4,557 mmol), metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 1,315 g, 5,012 mmol) và TEA (1,263 ml, 9,113 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 30-

50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (2,007 g, 98,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan/nước (v/v=3/1) (4 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-bromobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-1, 0,500 g, 1,123 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,138 g, 1,235 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,037g, 0,056mmol) và Na_2CO_3 (0,262g, 2,470 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 30 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,163 g, 33,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 340

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,100 g, 0,231 mmol), hydroxylamin (0,283 ml, 4,624 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,130 g, 2,312 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 340 (0,049g, 48,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,76 - 7,71 (m, 4 H), 7,40 - 7,36 (m, 3 H), 7,24 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 6,60 - 6,59 (m, 1 H), 3,51 - 3,47 (m, 2 H), 2,62 - 2,60 (m, 2 H), 2,15 - 2,09 (m, 2 H), 1,27 (brs, 6 H).

Ví dụ 155: Tổng hợp hợp chất 342 (4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-

dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit furan-2-ylboronic (0,047 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô đặc. Hòa tan sản phẩm thu được trong dung môi, và hợp chất được cho đi qua cột (nhựa PL-HCO_3 MP, chỉ metanol), rồi tiếp đó được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,064 g, 73,2%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 342

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (hợp chất 2-2, 0,064 g, 0,153 mmol), hydroxylamin (0,094 ml, 1,529 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,172 g, 3,058 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 342 (0,031 g, 48,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (brs, 1 H), 9,00 (brs, 1 H), 7,75 (d, 1 H, J = 1,3 Hz), 7,69 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,66 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,35

- 7,31 (m, 3 H), 7,28 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 6,90 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 6,58 (dd, 1 H, J = 3,4, 1,8 Hz), 3,75 (s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,66 - 2,57 (m, 4 H), 1,83 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,91 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 420,2 (M^++1).

Ví dụ 156: Tổng hợp hợp chất 343 (4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,047 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô đặc. Hòa tan sản phẩm thu được trong dung môi, và hợp chất được cho đi qua cột (nhựa PL-HCO_3 MP, chỉ metanol), rồi tiếp đó được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 69,7%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 343

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,061 g, 0,146 mmol), hydroxylamin (0,089 ml, 1,457 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,164 g, 2,915 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu

cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-100%) và được cô để thu được hợp chất 343 (0,008 g, 13,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 7,89 - 7,89 (m, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,57 (dd, 1 H, J = 1,6, 1,6 Hz), 7,54 (s, 1 H), 7,44 (d, 3 H, J = 7,9 Hz), 7,33 - 7,30 (m, 2 H), 6,80 - 6,79 (m, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,77 - 2,17 (m, 4 H), 1,97 (t, 2 H, J = 10,8 Hz), 1,13 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 420,2 (M^++1).

Ví dụ 157: Tổng hợp hợp chất 344 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,051 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô đặc. Hòa tan sản phẩm thu được trong dung môi, và hợp chất được cho đi qua cột (nhựa PL-HCO_3 MP, chỉ metanol), rồi tiếp đó được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,085 g, 94,7%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 344

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,085 g, 0,198 mmol), hydroxylamin (0,121 ml, 1,979 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,222 g, 3,958 mmol)

được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 344 (0,055 g, 64,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 8,58 (d, 1 H, J = 3,4 Hz), 8,04 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,68 (d, 3 H, J = 8,1 Hz), 7,54 - 7,48 (m, 2 H), 7,43 (d, 2 H, J = 4,8 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,81 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,66 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,63 - 2,59 (m, 2 H), 1,82 (t, 2 H, J = 10,2 Hz), 0,93 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 431,2 (M^++1).

Ví dụ 158: Tổng hợp hợp chất 345 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml) / nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,051 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô đặc. Hòa tan sản phẩm thu được trong dung môi, và hợp chất được cho đi qua cột (nhựa PL-HCO_3 MP, chỉ metanol), rồi tiếp đó được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,088 g, 98,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 345

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 4-2, 0,040 g, 0,093 mmol), hydroxylamin (0,031 g, 0,931 mmol) và kali hydroxit (0,105 g, 1,862 mmol) được trộn trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất 345 (0,005 g, 12,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, 2 H, J = 5,2 Hz), 7,74 (s, 1 H), 7,62 - 7,61 (m, 5 H), 7,47 - 7,45 (m, 2 H), 7,25 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 3,82 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,68 - 2,61 (m, 4 H), 1,83 (t, 2 H, J = 9,9 Hz), 0,92 (d, 6 H, J = 5,8 Hz); LRMS (ES) m/z 431,2 (M^++1).

Ví dụ 159: Tổng hợp hợp chất 346 (4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,100 g, 0,209 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,088 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-

80%) và được cô đặc. Hòa tan sản phẩm thu được trong dung môi, và hợp chất được cho đi qua cột (nhựa PL-HCO_3 MP, chỉ metanol), rồi tiếp đó được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,068 g, 74,9%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 346

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,068 g, 0,156 mmol), hydroxylamin (0,096 ml, 1,565 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,176 g, 3,130 mmol) được trộn trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô đặc. Hòa tan sản phẩm thu được trong dung môi, và hợp chất được cho đi qua cột (nhựa PL-HCO_3 MP, 100% metanol), rồi tiếp đó được cô đặc để thu được hợp chất 346 (0,005 g, 7,3%) dưới dạng chất rắn màu mơ chín.

^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,42 (d, 3 H, J = 8,4 Hz), 7,31 - 7,28 (m, 3 H), 6,17 (t, 1 H, J = 1,5 Hz), 4,32 - 4,30 (m, 2 H), 3,95 - 3,92 (m, 4 H), 3,52 (s, 2 H), 2,75 - 2,69 (m, 4 H), 2,39 - 2,52 (m, 2 H), 1,94 (t, 2 H, J = 11,2 Hz), 1,11 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 436,2 (M^++1).

Ví dụ 160: Tổng hợp hợp chất 347 (4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 0,100 g, 0,209 mmol), 2-(4,4-dimetylxyclo-1-hexenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan (0,099 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}, cột 19×100 mmn, 0,1% axit trifloaxetic/axetonitril = 5-80%) và được cô đặc. Hòa tan sản phẩm thu được trong dung môi, và hợp chất được cho đi qua cột (nhựa PL-HCO_3 MP, chỉ metanol), rồi tiếp đó được cô đặc để thu được hợp chất mong muốn (0,064 g, 66,5%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 347

Metyl 4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-2, 0,064 g, 0,139 mmol), hydroxylamin (0,085 ml, 1,389 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,156 g, 2,779 mmol) được trộn trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 347 (0,020 g, 31,2%) dưới dạng chất rắn màu cam.

^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,40 (s, 1 H), 7,28 - 7,23 (m, 3 H), 6,06 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 2,76 - 2,69 (m, 4 H), 2,45 - 2,45 (m, 2 H), 2,03 - 2,02 (m, 2 H), 1,95 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 1,57 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 1,13 (d, 6 H, J = 6,0 Hz), 1,00 (s, 6 H); LRMS (ES) m/z 462,3 (M^++1).

Ví dụ 161: Tổng hợp hợp chất 348 (4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-

dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,047 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,090 g, 102,9%, nguyên liệu thô).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 348

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-2, 0,090 g, 0,215 mmol), hydroxylamin (0,132 ml, 2,150 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,241 g, 4,301 mmol) được trộn trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô để thu được hợp chất 348 (0,023 g, 25,5%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,99 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,98 - 7,98 (m, 1 H), 7,76 (dd, 1 H, J = 1,7, 1,7 Hz), 7,67 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,44 - 7,39 (m, 4 H), 7,33 - 7,29 (m, 2 H), 6,84 (dd, 1 H, J = 1,8, 0,7 Hz), 3,75 (s, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 2,68 (d, 2 H, J = 10,7 Hz), 1,85 - 1,84 (m, 2 H), 0,89 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 162: Tổng hợp hợp chất 349 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (4 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit pyridin-3-ylboronic (0,051 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,090 g, 100,2%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 349

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-2, 0,090 g, 0,210 mmol), hydroxylamin (0,128 ml, 2,095 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,235 g, 4,190 mmol) được trộn trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô, và chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 349 (0,041 g, 45,5%) dưới dạng chất rắn màu mơ chín.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,56 (m, 2 H), 7,86 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,65 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,49 - 7,38 (m, 4 H), 7,35 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,28 (d, 1 H, J = 6,5 Hz), 3,70 (s, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 2,50 - 2,48 (m, 4 H), 1,72 (t, 2 H, J = 10,2 Hz), 0,83 (d, 6 H, J = 5,9 Hz); LRMS (ES) m/z 431,2 (M^++1).

Ví dụ 163: Tổng hợp hợp chất 350 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-

yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (3 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit pyridin-4-ylboronic (0,051 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và hỗn hợp được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120 ℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,090 g, 100,2%).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 350

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-2, 0,090 g, 0,210 mmol), hydroxylamin (0,128 ml, 2,095 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,235 g, 4,190 mmol) được trộn trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô để thu được hợp chất 350 (0,026 g, 28,8%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, 2 H, J = 6,1 Hz), 7,70 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,49 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 7,50 - 7,47 (m, 5 H), 7,42 - 7,40 (m, 2 H), 7,29 - 7,27 (m, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,56 (d, 2 H, J = 10,6 Hz), 2,47 - 2,46 (m, 2 H), 1,79 (t, 2 H, J = 10,7 Hz), 0,97 (d, 6 H, J = 6,2 Hz).

Ví dụ 164: Tổng hợp hợp chất 351 (4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (3 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-1, 0,100 g, 0,209 mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,088 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007 g,0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và hỗn hợp được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,017 g, 18,7%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 351

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-2, 0,017 g, 0,039 mmol), hydroxylamin (0,024 ml, 0,391 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,044 g, 0,782 mmol) được trộn trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 351 (0,012 g, 70,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,49 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,38 - 7,37 (m, 1 H), 7,24 - 7,22 (m, 2 H), 7,12 - 7,11 (m, 1 H), 5,61 (s, 1 H), 4,26 - 4,24 (m, 2 H), 3,90 - 3,87 (m, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 2,70 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,69 - 2,64 (m, 2 H), 2,36 - 2,35 (m, 2 H), 1,90 (t, 2 H, J = 10,9 Hz), 1,03 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 436,2 (M^++1).

Ví dụ 165: Tổng hợp hợp chất 352 (4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-

tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-dimetoxyetan (3 ml)/nước (1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(2-iodobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-1, 0,100 g, 0,209 mmol), 2-(4,4-dimetylxyclo-1-hexenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,099 g, 0,418 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,044 g, 0,418 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,013 g, 13,5%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 352

Metyl 4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-2, 0,013 g, 0,028 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,017 ml, 0,282 mmol) và kali hydroxit (0,032 g, 0,564 mmol) được trộn trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng PTLC (silic dioxit; 100% etyl axetat) và được cô để thu được hợp chất 352 (0,007 g, 53,7%) dưới dạng chất rắn màu cam.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, 2 H, J = 7,1 Hz), 7,49 (d, 2 H, J = 6,9 Hz), 7,37 - 7,36 (m, 1 H), 7,20 - 7,18 (m, 2 H), 7,07 - 7,04 (m, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,72 - 2,66 (m, 4 H), 2,24 (s, 2 H), 1,96 (s, 2 H), 1,88 (t,

2 H, J = 10,4 Hz), 1,50 (t, 2 H, J = 6,2 Hz), 1,03 (d, 12 H, J = 3,9 Hz); LRMS (ES) m/z 462,2 (M^++1).

Ví dụ 166: Tổng hợp hợp chất 354 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(oxazol-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp oxazol-4-ylmetyl metansulfonat

Oxazol-4-ylmetanol (0,300 g, 3,028 mmol) và TEA (0,633 ml, 4,541 mmol) được trộn trong metylen clorua (5 ml) ở 0℃, và MsCl (0,258 ml, 3,330 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,119 g, 22,2%) dưới dạng dầu màu cam.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(oxazol-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol), oxazol-4-ylemthyl metansulfonat (0,111 g, 0,629 mmol) và Cs_2CO_3 (0,279 g, 0,858 mmol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (3 ml) ở 80℃, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,054 g, 27,5%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 354

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(oxazol-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,054 g, 0,157 mmol), hydroxylamin (0,096 ml, 1,572 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,176 g, 3,145 mmol) được trộn trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng

nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 354 (0,003 g, 5,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,98 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 2,73 (d, 2 H, J = 11,8 Hz), 2,70 - 2,66 (m, 2 H), 1,93 (t, 2 H, J = 10,8 Hz), 1,19 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 345,2 (M^++1).

Ví dụ 167: Tổng hợp hợp chất 355 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrimidin-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrimidin-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,200 g, 0,762 mmol), 5-(clometyl)pyrimidin (0,108 g, 0,839 mmol) và Cs_2CO_3 (0,373 g, 1,144 mmol) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 120℃ trong 48 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-15%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,027 g, 10,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 355

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrimidin-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,027 g, 0,076 mmol), hydroxylamin (0,047 ml, 0,762 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,085 g, 1,523 mmol)

được trộn trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 355 (0,003 g, 11,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 9,03 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 7,74 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,46 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 3,92 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,78 (d, 2 H, J = 10,7 Hz), 2,72 - 2,68 (m, 2 H), 1,97 (t, 2 H, J = 10,8 Hz), 0,93 (d, 6 H, J = 6,6 Hz); LRMS (ES) m/z 356,1 (M^++1).

Ví dụ 168: Tổng hợp hợp chất 356 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,500 g, 1,906 mmol), 3-(bromometyl)benzaldehit (0,417 g, 2,096 mmol) và Cs_2CO_3 (0,931 g, 2,859 mmol) được trộn trong axetonitril (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-60%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,530 g, 73,1%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-

yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol), morpholin (0,050 ml, 0,578 mmol) và axit axetic (0,015 ml, 0,526 mmol) được trộn trong tetrahydrofuran (5 ml) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp được khuấy. Tiếp đó, $Na(CN)BH_3$ (0,033 g, 0,526 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 4 g; etyl axetat/hexan = 20-100%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,109 g, 45,9%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 356

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,050 g, 0,111 mmol), hydroxylamin (0,135 ml, 2,214 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,072 g, 1,107 mmol) được trộn trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 356 (0,034 g, 67,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,27 - 7,22 (m, 5 H), 7,10 (s, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 3,55 (s, 4 H), 3,44 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,63 (d, 2 H, J = 10,5 Hz), 2,57 - 2,55 (m, 2 H), 2,32 (s, 4 H), 1,78 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,89 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 453,2 (M^++1).

Ví dụ 169: Tổng hợp hợp chất 376 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzy)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,200 g, 0,762 mmol), 4-(bromometyl)benzaldehit (0,167 g, 0,839 mmol) và Cs_2CO_3 (0,373 g, 1,144 mmol) được trộn trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,131 g, 45,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,131 g, 0,344 mmol) và morpholin (0,033 g, 0,379 mmol) được trộn trong metylen clorua (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Tiếp đó, $Na(OAc)_3BH$ (0,109g, 0,516 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,134 g, 86,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 376

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,134 g, 0,297 mmol), hydroxylamin (0,181 ml, 2,967 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,386 g, 5,934 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được

lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 376 (0,030 g, 22,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (brs, 1 H),9,04 (brs, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 3,71 (s, 2 H), 3,56 (t, 4 H, J = 4,4 Hz), 3,43 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,63 (d, 2 H, J = 10,4 Hz), 2,58 - 2,53 (m, 2 H), 2,32 (s, 4 H), 1,80 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 453,2 (M^++1).

Ví dụ 170: Tổng hợp hợp chất 380 (4-(((3R,5S)-4-(3-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((3-(hydroxymetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

3-(hydroxymetyl)phenol (0,500 g, 4,028 mmol), tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (công thức 12-1, 1,300 g, 4,430 mmol), Cs_2CO_3 (1,968 g, 6,042 mmol) và NaI (0,030 g, 0,201 mmol) được trộn trong axetonitril (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được gia nhiệt hồi lưu trong 5 giờ, rồi tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,790 g, 61,0%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((3-(hydroxymetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl 4-((3-(hydroxymetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (công thức 12-2, 0,500 g, 1,556 mmol) và TEA (0,434 ml, 3,111 mmol) được trộn trong metylen clorua (50 ml) ở 0℃, và MsCl (0,132 ml, 1,711 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, rồi tiếp đó được

khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,204 g, 38,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-((3-(((2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,150 g, 0,572 mmol), tert-butyl 4-((3-(clometyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (công thức 12-3, 0,194 g, 0,572 mmol) và Cs_2CO_3 (0,279g, 0,858 mmol) được trộn trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được gia nhiệt hồi lưu trong 5 giờ, rồi tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-70%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,181 g, 56,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-4-ylmetoxy)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Tert-butyl 4-((3-(((2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (công thức 12-4, 0,180 g, 0,318 mmol) được bổ sung vào 1,4-dioxan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và HCl (4,00 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 0,795 ml, 3,182 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,141 g, 95,2%, dầu màu vàng).

Bước 5: Tổng hợp etyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Etanol (4 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-4-ylmetoxy)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 12-5, 0,150 g, 0,322 mmol), 2,2-dimetyloxiran (0,044 ml, 0,483 mmol) và K_2CO_3 (0,089 g, 0,644 mmol), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 110℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,091 g, 52,5%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 6: Tổng hợp etyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Etyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 12-6, 0,090 g, 0,163 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và DAST (0,029 g, 0,179 mmol) được bổ sung ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 8 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,088 g, 97,4%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 7: Tổng hợp hợp chất 380

Etyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 12-7, 0,088

g, 0,159 mmol), hydroxylamin (0,097 ml, 1,589 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,207 g, 3,178 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 380 (0,027 g, 31,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,18 (dd, 1 H, J = 8,0, 8,0 Hz), 6,91 - 6,89 (m, 2 H), 6,73 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 3,78 (d, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,68 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 2,91 (d, 2 H, J = 11,3 Hz), 2,64 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,58 - 2,56 (m, 2 H), 2,41 (d, 2 H, J = 22,9 Hz), 2,07 (t, 2 H, J = 10,8 Hz), 1,81 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 1,71 (d, 3 H, J = 11,5 Hz), 1,33 (s, 3 H), 1,28 - 1,24 (m, 5 H), 0,89 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 541,3 (M^++1).

Ví dụ 171: Tổng hợp hợp chất 382 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,150 g, 0,394 mmol) và piperidin (0,038 ml, 0,434 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, $Na(OAc)_3BH$ (0,125 g, 0,591 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,095 g, 53,6%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 382

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,044 g, 0,098 mmol), hydroxylamin (0,060 ml, 0,979 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,127 g, 1,957 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 382 (0,037g, 83,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,30 - 7,28 (m, 3 H), 7,22 - 7,20 (m, 2 H), 7,08 (d, 1 H, J = 6,2 Hz), 3,72 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 2,65 - 2,62 (m, 2 H), 2,58 - 2,53 (m, 2 H), 2,29 (s, 4 H), 1,80 (t, 2 H, J = 10,7 Hz), 1,49 - 1,46 (m, 4 H), 1,40 - 1,38 (m, 2 H), 0,90 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 451,2 (M^++1).

Ví dụ 172: Tổng hợp hợp chất 383 (4-(((3R,5S)-4-(3-(((R)-3-floropyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((R)-3-floropyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,150 g, 0,394 mmol) và (R)-3-floropyrolidin hydroclorua (0,054 g, 0,434 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, $Na(OAc)_3BH$ (0,125 g, 0,591 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn

(0,120 g, 67,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 383

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,060 g, 0,132 mmol), hydroxylamin (0,081 ml, 1,323 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,172 g, 2,646 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 383 (0,048 g, 79,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (brs, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,28 - 7,17 (m, 5 H), 7,11 (s, 1 H), 5,18 (d, 1 H, J = 55,7 Hz), 3,72 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,80 - 2,71 (m, 2 H), 2,64 (d, 2 H, J = 10,5 Hz), 2,60 - 2,55 (m, 2 H), 2,31 - 2,27 (m, 1 H), 2,17 - 1,89 (m, 2 H), 1,79 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,89 (d, 6 H, J = 5,9 Hz).

Ví dụ 173: Tổng hợp hợp chất 384 (4-(((3R,5S)-4-(3-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,150 g, 0,394 mmol) và 3,3-difloazetidin hydroclorua (0,056 g, 0,434 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, $Na(OAc)_3BH$ (0,125 g, 0,591 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp

suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,131 g, 72,6%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 384

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,058 g, 0,127 mmol), hydroxylamin (0,078 ml, 1,268 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,165 g, 2,535 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 384 (0,037 g, 63,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,27 - 7,24 (m, 3 H), 7,11 - 7,10 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,58 (t, 4 H, J = 12,5 Hz), 3,43 (s, 2 H), 2,65 - 2,63 (m, 2 H), 2,59 - 2,53 (m, 2 H), 1,81 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 0,89 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 459,2 (M^++1).

Ví dụ 174: Tổng hợp hợp chất 385 (4-(((3R,5S)-4-(3-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,150 g, 0,394 mmol) và 1-benzylpiperazin (0,076 g, 0,434 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, $Na(OAc)_3BH$ (0,125 g, 0,591 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản

ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,158 g, 74,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 385

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,095 g, 0,176 mmol), hydroxylamin (0,107 ml, 1,757 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,229 g, 3,514 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 385 (0,084 g, 88,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,33 - 7,22 (m, 10 H), 7,09 - 7,07 (m, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 2,65 - 2,62 (m, 2 H), 2,56 - 2,52 (m, 2 H), 2,37 - 2,34 (m, 8 H), 1,79 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,89 (d, 6 H, J = 5,9 Hz); LRMS (ES) m/z 542,3 (M^++1).

Ví dụ 175: Tổng hợp hợp chất 386 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(3-(((2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,500 g, 1,314 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,269 g, 1,446 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và dung

dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, $Na(OAc)_3BH$ (0,418 g, 1,971 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,303 g, 41,9%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperazin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Tert-butyl 4-(3-(((2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (công thức 7-1, 0,303 g, 0,550 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và HCl (4,00 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 1,375 ml, 5,502 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,235 g, 94,8%, dầu màu vàng).

Bước 3: Tổng hợp etyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperazin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 7-2, 0,190 g, 0,422 mmol), isobutylen oxit (0,380 ml, 4,216 mmol) và K_2CO_3 (0,583 g, 4,216 mmol) được bổ sung vào etanol (5 ml), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 110℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm

thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,196 g, 84,2%, dầu màu vàng).

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 386

Etyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 7-3, 0,050 g, 0,093 mmol), hydroxylamin (0,057 ml, 0,932 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,121 g, 1,863 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 386 (0,032 g, 65,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (brs, 1 H)9,01 (brs, 1 H)7,70 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,27 (s, 1 H), 7,23 - 7,21 (m, 1 H), 7,09 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 4,06 (brs, 1 H)3,72 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,65 - 2,62 (m, 2 H), 2,55 - 2,54 (m, 2 H).

Ví dụ 176: Tổng hợp hợp chất 387 (4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp etyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Etyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 7-3, 0,150 g, 0,287 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và DAST (0,042 ml, 0,316 mmol) được bổ sung ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết

bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,098 g, 63,4%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 387

Etyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 7-4, 0,098 g, 0,177 mmol), hydroxylamin (0,108 ml, 1,770 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,230 g, 3,540 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 387 (0,089 g, 93,0%) dưới dạng chất rắn màu mơ chín.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,29 (d, 3 H, J = 7,7 Hz), 7,23 - 7,21 (m, 2 H), 7,09 - 7,08 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,65 - 2,62 (m, 2 H), 2,56 - 2,54 (m, 2 H), 2,47 - 2,43 (m, 4 H), 2,40 (d, 2 H, J = 23,3 Hz), 2,35 - 2,33 (m, 4 H), 1,80 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 1,32 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 0,90 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 526,3 (M^++1).

Ví dụ 177: Tổng hợp hợp chất 388 (4-(((3R,5S)-4-(4-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-(hydroxymetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

4-(hydroxymetyl)phenol (0,500 g, 4,028 mmol), tert-butyl 4-((metylsulfonyloxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (công thức 12-1, 1,300 g, 4,430 mmol), Cs_2CO_3 (1,968 g, 6,042 mmol) và NaI (0,030 g, 0,201 mmol) được trộn trong

axetonitril (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được gia nhiệt hồi lưu trong 17 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,552 g, 42,6%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-(clometyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Tert-butyl 4-((4-(hydroxymetyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (công thức 12-2, 0,500 g, 1,556 mmol) và TEA (0,434 ml, 3,111 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (30 ml) ở 0 ℃, và metansulfonyl clorua (0,132 ml, 1,711 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,136 g, 25,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-((4-(((2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), tert-butyl 4-((4-(clometyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (công thức 12-3, 0,130 g, 0,381 mmol), Cs_2CO_3 (0,186 g, 0,572 mmol) và NaI (0,003 g, 0,019 mmol) được trộn trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được gia nhiệt hồi lưu trong 3 giờ, rồi tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 10-60%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,130 g,

60,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 4: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-4-ylmetoxy)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (muối hydro clorua)

Tert-butyl 4-((4-(((2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenoxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (công thức 12-4, 0,150 g, 0,265 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và HCl (4,00 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 1,326 ml, 5,303 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Chất rắn kết tủa được rửa bằng dietyl ete và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,126 g, 94,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp etyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-4-ylmetoxy)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat hydroclorua (công thức 12-5, 0,102 g, 0,203 mmol), 1,1-dimetyloxiran (0,073 g, 1,016 mmol) và K_2CO_3 (0,281 g, 2,032 mmol) được bổ sung vào etanol (3 ml), và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 110℃ trong 20 phút, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,102 g, 93,4%, dầu màu vàng).

Bước 6: Tổng hợp etyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Etyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 12-6, 0,102 g, 0,185 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và DAST (0,027 ml, 0,203 mmol) được bổ sung ở 0℃. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, rồi

tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,083 g, 81,1%, dầu màu nâu nhạt).

Bước 7: Tổng hợp hợp chất 388

Etyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 12-7, 0,083 g, 0,150 mmol), hydroxylamin (0,092 ml, 1,499 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,195 g, 2,998 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 388 (0,073 g, 90,1%) dưới dạng chất rắn màu mơ chín.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,29 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,21 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,84 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 3,77 (d, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,68 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 2,91 (d, 2 H, J = 11,5 Hz), 2,62 (d, 2 H, J = 9,8 Hz), 2,55 - 2,53 (m, 2 H), 2,41 (d, 2 H, J = 22,9 Hz), 2,08 (t, 2 H, J = 10,8 Hz), 1,81 - 1,69 (m, 6 H), 1,33 (s, 3 H), 1,29 (s, 4 H), 0,92 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 541,3 (M^++1).

Ví dụ 178: Tổng hợp hợp chất 396 (4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-dimetoxyetan (1 ml)/nước (0,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức

14-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit furan-3-ylboronic (0,028 g, 0,251 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,066 g, 0,627 mmol), và dung dịch được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, rồi tiếp đó được lọc qua xe-lit và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,051 g, 58,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 396

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-2, 0,030 g, 0,072 mmol), hydroxylamin (0,088 ml, 1,434 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,040 g, 0,717 mmol) được trộn trong metanol (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 396 (0,020 g, 66,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,49 - 7,47 (m, 2 H), 7,34 - 7,18 (m, 4 H), 6,94 (d, 1 H, J = 0,96 Hz), 3,72 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,68 - 2,65 (m, 2 H), 2,55 - 2,51 (m, 2 H), 1,84 - 1,79 (m, 2 H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3 H),

Ví dụ 179: Tổng hợp hợp chất 400 (4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (1 ml)/nước (0,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-iodobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-1, 0,100 g, 0,209 mmol), (4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl)boronic acid (0,038 g,

0,251 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,066 g, 0,627 mmol), và dung dịch được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút, after which it được lọc qua xe-lit, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,05 g, 51,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 400

Metyl 4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-3, 0,030 g, 0,065 mmol), hydroxylamin (0,080 ml, 1,303 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,037 g, 0,651 mmol) được trộn trong metanol (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 400 (0,023 g, 76,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,36 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,24 - 7,20 (m, 4 H), 6,09 (brs, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 2,64 - 2,51 (m, 4 H), 2,37 (brs, 2 H), 1,97 (brs, 2 H), 1,80 - 1,75 (m, 2 H), 1,49 - 1,46 (m, 2 H), 0,93 - 0,89 (m, 12 H).

Ví dụ 180: Tổng hợp hợp chất 401 (4-(((2S,6R)-4-(4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

1,2-Dimetoxyetan (1 ml)/nước (0,5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-iodobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-1, 0,100 g, 0,209 mmol), axit (3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)boronic (0,032 g, 0,251 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,007g, 0,010 mmol) và Na_2CO_3 (0,066 g, 0,627 mmol), rồi tiếp

đó được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120℃ trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được lọc qua xe-lit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,029 g, 31,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 401

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 14-2, 0,025 g, 0,058 mmol), hydroxylamin (0,070 ml, 1,151 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,032 g, 0,575 mmol) được trộn trong metanol (0,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 401 (0,011 g, 43,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,12 Hz), 7,40 - 7,36 (m, 4 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,12 Hz), 6,23 (brs, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,81 (t, 2 H, J = 5,3 Hz), 3,73 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,66 - 2,54 (m, 4 H), 2,47 - 2,43 (m, 2 H), 1,82 - 1,76 (m, 2 H), 0,88 (s, 3H), 0,87 (s, 3 H).

Ví dụ 181: Tổng hợp hợp chất 402 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp (3R,5S)-tert-butyl 4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat

Axit (3R,5S)-tert-butyl 3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylic (công thức 8-1, 0,500 g, 2,333 mmol), furan-2-cacbonyl clorua (0,276 ml, 2,800 mmol) và TEA (0,976 ml, 7,000 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng

dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,620 g, 86,2%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp (3R,5S)-tert-butyl 3,5-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-2-cacbonyl)piperazin-1-carboxylat

(3R,5S)-tert-butyl 4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (công thức 11-1, 0,100 g, 0,324 mmol) được hòa tan trong etanol/nước (8:1) (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và Pd/C (0,010 g) được thêm vào từ từ. Tiếp đó, bóng hydro được đặt trùm lên dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xe-lit để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,100 g, 98,7%, dầu không màu).

Bước 3: Tổng hợp ((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)metanon (muối hydro clorua)

(3R,5S)-tert-butyl 3,5-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-2-cacbonyl)piperazin-1-carboxylat (công thức 11-2, 0,540 g, 1,729 mmol) và HCl (4,00 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 8,643 ml, 34,571 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,400 g, 109,0%, dầu không màu).

Bước 4: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)metanon hydroclorua (công thức 11-3, 0,400 g, 1,608 mmol), metyl 4-(bromometyl)benzoat (công thức 1-1, 0,368 g, 1,608 mmol) và Cs_2CO_3 (1,572 g, 4,824 mmol) được hòa tan trong axetonitril (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn,

và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,196 g, 33,8%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 402

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (0,140 g, 0,388 mmol), hydroxylamin (0,238 ml, 3,884 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,436 g, 7,768 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 402 (0,067 g, 47,7%) dưới dạng chất rắn màu mơ chín.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (brs, 1 H)9,00 (brs, 1 H)7,73 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 4,63 - 4,56 (m, 1 H), 4,37 - 4,35 (m, 2 H), 3,75 - 3,72 (m, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 2,65 - 2,62 (m, 2 H), 2,11 - 2,09 (m, 3 H), 1,88 - 1,80 (m, 3 H), 1,35 - 1,21 (m, 6 H), 1,35 - 1,21 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 362,1 (M^++1).

Ví dụ 182: Tổng hợp hợp chất 403 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(1H-pyrazol-3-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(1H-pyrazol-3-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), axit 1H-pyrazol-3-carboxylic (0,047 g, 0,419 mmol), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (HATU) (0,290 g, 0,762 mmol) và DIPEA (0,333 ml, 1,906 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ

sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,150 g, 110,4%, dầu màu vàng).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 403

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(1H-pyrazol-3-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,150 g, 0,421 mmol), hydroxylamin (0,257 ml, 4,209 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,472 g, 8,417 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) và metylen clorua (10 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được hợp chất 403 (0,046 g, 30,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (brs, 1 H),11,19 (brs, 1 H),3,02 (brs 1 H),7,79 (s, 1 H), 7,73 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,45 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 6,54 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 4,69 (brs, 1 H),3,55 (s, 2 H), 2,68 - 2,65 (m, 2 H), 2,16 - 2,12 (m, 2 H), 1,35 (d, 6 H, J = 6,7 Hz); LRMS (ES) m/z 358,2 (M^++1).

Ví dụ 183: Tổng hợp hợp chất 404 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrazin-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrazin-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol), axit pyrazin-2-carboxylic (0,052 g, 0,419 mmol), HATU (0,290 g, 0,762 mmol) và DIPEA (0,333 ml, 1,906 mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã

cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,150 g, 106,8%, dầu màu nâu).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 404

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrazin-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,150 g, 0,408 mmol), hydroxylamin (0,250 ml, 4,082 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,458 g, 8,165 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}; axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước/axetonitril = 5-80%), rồi sau đó được cho đi qua cột chiết pha rắn (Solid Phase Extract - SPE) (PL-HCO_3 MP SPE) và được cô để thu được hợp chất 404 (0,043 g, 28,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 8,75 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 8,65 (dd, 1 H, J = 2,6, 1,6 Hz), 7,82 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,10 (brs, 2 H), 3,18 (brs, 2 H), 2,85 (brs, 2 H), 1,52 (d, 6 H, J = 7,1 Hz); LRMS (ES) m/z 370,1 (M^++1).

Ví dụ 184: Tổng hợp hợp chất 405 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-isonicotinoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-isonicotinoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,100 g, 0,381 mmol) và TEA (0,159 ml, 1,144 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và isonicotinoyl clorua (0,081 g, 0,572 mmol) được

bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,150 g, 107,1%, dầu màu vàng).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 405

Metyl 4-(((3R,5S)-4-isonicotinoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-3, 0,150 g, 0,408 mmol), hydroxylamin (0,250 ml, 4,082 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,458 g, 8,165 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}; axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước/axetonitril = 5-80%), rồi sau đó được cho đi qua cột SPE (PL-HCO_3 MP SPE) và được cô để thu được hợp chất 405 (0,043 g, 28,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (d, 2 H, J = 6,2 Hz), 7,79 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,60 - 7,55 (m, 4 H), 3,89 (brs, 2 H), 2,96 (brs, 2 H), 2,61 (brs, 2 H), 1,45 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 369,1 (M^++1).

Ví dụ 185: Tổng hợp hợp chất 411 (4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,100 g, 0,263 mmol) được hòa tan trong metylen

clorua (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và (R)-3-floropyrolidin (0,036 g, 0,289 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, $Na(OAc)_3BH$ (0,061 g, 0,289 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, rồi tiếp đó được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,059 g, 49,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 411

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,059 g, 0,130 mmol), hydroxylamin (0,159 ml, 2,601 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,073 g, 1,301 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (10 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được hợp chất 411 (0,011 g, 17,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, 1 H, J = 11,2 Hz), 7,43 - 7,20 (m, 6 H), 5,25 - 5,11 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,81 - 2,53 (m, 7 H), 2,35 - 2,08 (m, 2 H), 1,90 - 1,78 (m, 3 H), 0,91 - 0,89 (m, 6 H).

Ví dụ 186: Tổng hợp hợp chất 412 (4-(((3R,5S)-4-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,100 g, 0,263 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và 3,3-difloazetidin (0,037 g, 0,289 mmol) được bổ

sung vào hỗn hợp, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, $Na(OAc)_3BH$ (0,061 g, 0,289 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,073 g, 60,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 412

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,073 g, 0,160 mmol), hydroxylamin (0,195 ml, 3,191 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,090 g, 1,595 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (10 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được hợp chất 412 (0,014 g, 18,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,30 - 7,19 (m, 6 H), 3,71 - 3,67 (m, 4 H), 3,59 - 3,52 (m, 5 H), 3,41 (m, 1 H), 2,64 - 2,62 (m, 4 H), 1,80 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,90 - 0,88 (m, 6 H).

Ví dụ 187: Tổng hợp hợp chất 413 (4-(((3R,5S)-4-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,100 g, 0,263 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml), và 1-benzylpiperazin (0,049 ml, 0,289 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, $Na(OAc)_3BH$ (0,061 g, 0,289 mmol)

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi tiếp đó được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,074 g, 51,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 413

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,074 g, 0,137 mmol), hydroxylamin (0,168 ml, 2,742 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,077 g, 1,371 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (10 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được hợp chất 413 (0,053 g, 71,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,32 - 7,14 (m, 11 H), 3,70 (s, 2 H), 3,44 (m, 6 H), 3,22 (m, 2 H), 2,68 - 2,64 (m, 4 H), 2,35 (m, 6 H), 1,78 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,90 - 0,88 (m, 6 H).

Ví dụ 188: Tổng hợp hợp chất 423 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp 3-(clometyl)benzoyl clorua

Axit 3-(bromometyl)benzoic (4,301 g, 20,000 mmol) và $SOCl_2$ (43,793 ml, 600,000 mmol) được trộn ở 50°C, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (3,778 g, 99,9%, chất lỏng màu nâu).

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-

dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 2,622 g, 9,993 mmol), 3-(clometyl)benzoyl clorua (công thức 6-1, 3,778 g, 19,986 mmol) và TEA (2,770 ml, 19,986 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (40 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; 100% metylen clorua) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (2,047 g, 49,4%) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,178 g, 0,388 mmol), pyrolidin (0,032 ml, 0,388 mmol) và TEA (0,108 ml, 0,777 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,155 g, 88,8%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 423

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,155 g, 0,345 mmol), hydroxylamin (0,422 ml, 6,895 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,193 g, 3,448 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được

bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất 423 (0,070 g, 44,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (brs, 1 H), 9,03 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,38 - 7,32 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 - 7,17 (m, 2 H), 4,06 (brs, 2 H), 3,58 - 3,54 (m, 4 H), 2,68 - 2,61 (m, 2 H), 2,40 (s, 4 H), 2,16 - 2,12 (m, 2 H), 1,69 - 1,67 (m, 4 H), 1,21 - 1,28 (m, 6 H).

Ví dụ 189: Tổng hợp hợp chất 424 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,165 g, 0,359 mmol), piperidin (0,036 ml, 0,359 mmol) và Cs_2CO_3 (0,142 g, 0,431 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,127 g, 76,0%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 424

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,127 g, 0,273 mmol), hydroxylamin (0,334 ml, 5,461 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,153 g, 2,731 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở

cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 424 (0,101 g, 79,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,38 - 7,30 (m, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,20 - 7,18 (m, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,63 - 2,61 (m, 2 H), 2,30 (m, 4 H), 2,16 - 2,12 (m, 2 H), 1,49 - 1,46 (m, 4 H), 1,38 - 1,37 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H).

Ví dụ 190: Tổng hợp hợp chất 425 (4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,165 g, 0,359 mmol), dietylamin hydroclorua (0,039 g, 0,359 mmol) và Cs_2CO_3 (0,142 g, 0,431 mmol) được hòa tan trong axetonitril (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 71,1%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 425

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,115 g, 0,255 mmol), hydroxylamin (0,312 ml, 5,106 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,143 g, 2,553 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở

cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất 425 (0,061 g, 53,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (brs, 1 H), 9,03 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,36 - 7,34 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,18 - 7,16 (m, 1 H), 3,54 (s, 4 H), 2,63 - 2,61 (m, 2 H), 2,46 - 2,41 (m, 4 H), 2,16 - 2,12 (m, 2 H), 1,29 (m, 6 H), 0,98 - 0,94 (m, 6 H).

Ví dụ 191: Tổng hợp hợp chất 426 (4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và dietylamin hydroclorua (0,086 g, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,026 g, 11,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 426

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,026 g, 0,059 mmol), hydroxylamin (0,073 ml,

1,188 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,033 g, 0,594 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 426 (0,019 g, 72,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10 (brs, 1 H), 9,00 (brs, 1 H), 7,69 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,29 (s, 1 H), 7,24 - 7,18 (m, 2 H), 7,12 - 7,10 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,68 - 2,54 (m, 4 H), 2,43 (q, 4 H, J = 7,1 Hz), 1,80 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,96 (t, 6 H, J = 7,1 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 439,3 (M^++1).

Ví dụ 192: Tổng hợp hợp chất 427 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và pyrolidin (0,066 ml, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,161 g, 70,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 427

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,086 g, 0,197 mmol), hydroxylamin (0,242 ml, 3,949 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,111 g, 1,974 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 427 (0,033 g, 38,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (brs, 1 H), 9,00 (brs, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,26 (s, 1 H), 7,22 - 7,21 (m, 2 H), 7,11 - 7,09 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,65 - 2,55 (m, 4 H), 2,40 (s, 4 H), 1,81 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 1,69 (s, 4 H), 0,90 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 437,3 (M^++1).

Ví dụ 193: Tổng hợp hợp chất 428 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimethl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và 1-metylpiperazin (0,088 ml, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,152 g, 62,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 428

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimethl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,075 g, 0,161 mmol), hydroxylamin (0,197 ml, 3,228 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,091 g, 1,614 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 428 (0,031 g, 41,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,27 (s, 1 H), 7,23 - 7,21 (m, 2 H), 7,09 - 7,08 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,63 (d, 2 H, J = 10,2 Hz), 2,58 - 2,51 (m, 2 H), 2,36 - 2,33 (m, 8 H), 1,80 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 194: Tổng hợp hợp chất 429 (4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và 1-etylpiperazin (0,100 ml, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,099 g, 39,3%) dưới dạng dầu

màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 429

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,055 g, 0,115 mmol), hydroxylamin (0,141 ml, 2,298 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,064 g, 1,149 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 429 (0,031 g, 56,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (brs, 1 H), 9,00 (brs, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,27 (s, 1 H), 7,23 - 7,21 (m, 2 H), 7,09 - 7,08 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,43 (s, 4 H), 2,63 (d, 2 H, J = 10,2 Hz), 2,59 - 2,51 (m, 2 H), 2,36 - 2,33 (m, 8 H), 2,28 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 1,81 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 0,97 (t, 3 H, J = 7,2 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 195: Tổng hợp hợp chất 430 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và 1-isopropylpiperazin (0,113 ml, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua

bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,225 g, 86,9%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 430

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,100 g, 0,203 mmol), hydroxylamin (0,248 ml, 4,059 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali clorua (0,114 g, 2,030 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 430 (0,055 g, 54,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (brs, 1 H), 9,00 (brs, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,09 - 7,08 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,65 - 2,62 (m, 2 H), 2,59 - 2,51 (m, 3 H), 2,41 - 2,34 (m, 8 H), 1,81 (t, 2 H, J = 10,3 Hz), 0,94 (d, 6 H, J = 6,5 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 196: Tổng hợp hợp chất 431 (4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và 1-axetylpiperazin (0,101 g, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp

đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,253 g, 97,7%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 431

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,070 g, 0,142 mmol), hydroxylamin (0,174 ml, 2,842 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,080 g, 1,421 mmol) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 431 (0,067 g, 95,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,28 (s, 1 H), 7,25 - 7,23 (m, 2 H), 7,12 - 7,11 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,43 - 3,39 (m, 6 H), 2,64 (d, 2 H, J = 10,1 Hz), 2,59 - 2,53 (m, 2 H), 2,34 (t, 2 H, J = 4,8 Hz), 2,28 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 197: Tổng hợp hợp chất 432 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), 1-metylpiperazin (0,059 ml, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml)

ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,163 g, 70,5%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 432

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,163 g, 0,340 mmol), hydroxylamin (0,416 ml, 6,794 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,191 g, 3,397 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 432 (0,095 g, 58,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,38 - 7,30 (m, 2 H), 7,23 - 7,18 (m, 2 H), 3,54 - 3,47 (m, 6 H), 2,67 - 2,61 (m, 2 H), 2,33 (m, 8 H), 2,16 - 2,13 (m, 5 H), 1,28 - 1,23 (m, 6 H).

Ví dụ 198: Tổng hợp hợp chất 433 (4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), 1-etylpiperazin (0,067 ml, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ

sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,165 g, 69,4%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 433

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,165 g, 0,334 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,409 ml, 6,686 mmol) và kali hydroxit (0,188 g, 3,343 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 433 (0,116 g, 70,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (brs, 1 H), 9,03 (brs, 1 H), 7,89 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,44 - 7,30 (m, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,20 - 7,19 (m, 1 H), 4,51 (s, 4 H), 2,67 - 2,61 (m, 2 H), 2,34 - 2,25 (m, 8 H), 2,14 (dd, 2 H, J = 11,3, 4,1 Hz), 1,28 - 1,23 (m, 6 H), 0,98 - 0,85 (m, 3 H).

Ví dụ 199: Tổng hợp hợp chất 434 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), 1-isopropylpiperazin (0,076 ml, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được

bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,170 g, 69,5%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 434

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,170 g, 0,335 mmol), hydroxylamin (0,410 ml, 6,699 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,188 g, 3,349 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 434 (0,128 g, 75,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (brs, 1 H), 9,02 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,39 - 7,30 (m, 2 H), 7,23 - 7,19 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,67 - 2,60 (m, 3 H), 2,43 - 2,33 (m, 9 H), 2,15 (dd, 1 H, J = 11,3, 4,0 Hz), 1,29 - 1,18 (m, 6 H), 0,96 - 0,94 (m, 6 H).

Ví dụ 200: Tổng hợp hợp chất 435 (4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), 1-axetylpiperazin (0,068 g, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml), và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp

phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,186 g, 76,2%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 435

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,186 g, 0,367 mmol), hydroxylamin (0,449 ml, 7,346 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,206 g, 3,673 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 435 (0,121 g, 64,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (brs, 1 H), 9,04 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,42 - 7,33 (m, 4 H), 7,25 - 7,20 (s, 2 H), 4,52 (brs, 2 H), 3,53 -3,52 (m, 4 H), 3,41 - 3,40 (m, 4 H), 2,67 - 2,62 (m, 2 H), 2,36 - 2,34 (m, 2 H), 2,29 - 2,27 (m, 2 H), 2,16 - 2,13 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,29 (s, 6 H).

Ví dụ 201: Tổng hợp hợp chất 439 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), morpholin (0,069 g, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm

chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,163 g, 66,6%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 439

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,163 g, 0,321 mmol), hydroxylamin (0,392 ml, 6,416 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,180 g, 3,208 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 439 (0,105 g, 64,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,39 - 7,33 (m, 4 H), 7,22 (s, 1 H), 7,22 - 7,20 (m, 1 H), 4,41 (brs, 1 H) 3,57 - 3,55 (m, 4 H), 3,48 (s, 4 H), 2,65 - 2,61 (m, 2 H), 2,34 (s, 4 H), 2,15 - 2,11 (m, 2 H), 1,29 - 1,23 (m, 6 H).

Ví dụ 202: Tổng hợp hợp chất 440 (4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clophenyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), N_1,N_1-dietylpropan-1,2-diamin (0,069 g, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng

sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,163 g, 66,6%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 440

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,163 g, 0,321 mmol), hydroxylamin (0,392 ml, 6,416 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,180 g, 3,208 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 440 (0,105 g, 64,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,38 - 7,32 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 7,18 - 7,16 (m, 1 H), 4,37 (brs, 2 H), 3,83 - 3,80 (m, 1 H), 3,67 - 3,64 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 2,67 - 2,57 (m, 3 H), 2,45 - 2,37 (m, 2 H), 2,35 - 2,26 (m, 2 H), 2,25 - 2,11 (m, 5 H), 1,29 (s, 6 H), 0,93 - 0,86 (m, 9 H).

Ví dụ 203: Tổng hợp hợp chất 441 (4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), N_1-benzyl-N_1-metylpropan-1,2-diamin (0,095 g, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng

sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,167 g, 62,2%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 441

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,167 g, 0,300 mmol), hydroxylamin (0,367 ml, 5,999 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,168 g, 3,000 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 441 (0,134 g, 80,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,37 - 7,30 (m, 4 H), 7,28 - 7,19 (m, 6 H), 7,18 - 7,16 (m, 1 H), 4,42 (brs, 2 H), 3,83 - 3,79 (m, 1 H), 3,67 - 3,64 (m, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 3,46 - 3,43 (m, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 2,74 - 2,69 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,33 - 2,28 (m, 2 H), 2,13 - 2,08 (m, 3 H), 1,27 (s, 6 H), 0,93 - 0,91 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 558,4 (M^++1).

Ví dụ 204: Tổng hợp hợp chất 442 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), 1-isobutylpiperazin trifloaxetat (0,136 g, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng

sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,162 g, 64,6%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 442

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,162 g, 0,311 mmol), hydroxylamin (0,381 ml, 6,226 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 442 (0,121 g, 74,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (brs, 1 H), 9,03 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,38 - 7,30 (m, 2 H), 7,23 - 7,19 (m, 2 H), 4,50 (brs, 2 H), 3,54 - 3,47 (m, 4 H), 2,62 (m, 2 H), 2,34 (m, 6 H), 2,26 - 2,22 (m, 3 H), 2,16 - 2,12 (m, 3 H), 1,56 - 1,53 (m, 1 H), 1,31 - 1,25 (m, 8 H), 0,86 - 0,84 (m, 6 H).

Ví dụ 205: Tổng hợp hợp chất 443 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), 1-(2,2,2-trifloetyl)piperazin trifloaxetat (0,141 g, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng

sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,164 g, 62,3%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 443

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (0,148 g, 0,270 mmol), hydroxylamin (0,331 ml, 5,408 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,152 g, 2,704 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 443 (0,119 g, 80,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (brs, 1 H), 9,08 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,39 - 7,19 (m, 6 H), 4,47 (brs, 2 H), 3,52 - 3,44 (m, 4 H), 3,17 - 3,10 (m, 2 H), 2,61 (s, 6 H), 2,36 (s, 4 H), 2,14 - 2,12 (m, 2 H), 1,29 (m, 6 H).

Ví dụ 206: Tổng hợp hợp chất 444 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,200 g, 0,482 mmol), 1-(metylsulfonyl)piperazin (0,087 g, 0,530 mmol) và Cs_2CO_3 (0,188 g, 0,578 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu

được hợp chất mong muốn (0,164 g, 62,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 444

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,059 g, 0,109 mmol), hydroxylamin (0,133 ml, 2,178 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,061 g, 1,089 mmol) được hòa tan trong metanol (1,5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 444 (0,042 g, 71,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (brs, 1 H), 9,01 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,42 - 7,33 (m, 4 H), 7,25 - 7,21 (m, 2 H), 4,47 (brs, 2 H), 3,55 - 3,53 (m, 4 H), 3,10 (m, 4 H), 2,87 (m, 3 H), 2,69 - 2,56 (m, 2 H), 2,45 (s, 4 H), 2,16 - 2,12 (m, 2 H), 1,29 (m, 6 H).

Ví dụ 207: Tổng hợp hợp chất 446 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholin-4-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp 3-(clometyl)benzoyl clorua

Hỗn hợp của axit 3-(bromometyl)benzoic (1,000 g, 4,650 mmol) và $SOCl_2$ (10,120 ml, 139,509 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng, rồi được khuấy ở 70℃ trong 16 giờ, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,879 g, 100,0%, dầu màu nâu).

Bước 2: Tổng hợp (3-(clometyl)phenyl)(morpholino)metanon

3-(clometyl)benzoyl clorua (công thức 6-1, 0,879 g, 4,650 mmol), morpholin (0,409 ml, 4,650 mmol) và TEA (1,289 ml, 9,300 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30

phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 15-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,415 g, 37,2%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholin-4-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

(3-(clometyl)phenyl)(morpholino)metanon (công thức 6-4, 0,415 g, 1,730 mmol), metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,454 g, 1,730 mmol) và Cs_2CO_3 (1,127 g, 3,459 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, rồi tiếp đó được khuấy ở 100 ℃ trong 6 giờ, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,381 g, 47,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 446

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholin-4-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (0,095 g, 0,204 mmol), hydroxylamin (0,250 ml, 4,085 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,115 g, 2,043 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất 446 được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,064 g, 67,4%, chất rắn màu trắng).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.2 (brs, 1 H), 9.01 (brs, 1 H), 7.69 (d, 2 H, *J*

= 8,0 Hz), 7,48 - 7,34 (m, 5 H), 7,21 (d, 1 H, *J* = 7,1 Hz), 3,75 (s, 2 H), 3,61 (brs, 7 H), 3,44 (s, 3 H), 2,66 - 2,63 (m, 4 H), 1,84 - 1,78 (m, 2 H), 0,87 (d, 6 H, *J* = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 467,2 (M^++1).

Ví dụ 208: Tổng hợp hợp chất 452 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp 1-benzyl-4-(metylsulfonyl)piperazin

1-benzylpiperazin (2,000 g, 11,347 mmol), MsCl (0,922 ml, 11,914 mmol) và TEA (2,372 ml, 17,020 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (100 ml), và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được kết tinh bằng dietyl ete (20 ml) và hexan (5 ml) ở nhiệt độ phòng và được lọc, và sản phẩm rắn được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,857 g, 29,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp 1-(metylsulfonyl)piperazin

1-benzyl-4-(metylsulfonyl)piperazin (0,700 g, 2,752 mmol) được hòa tan trong metanol (30 ml) ở nhiệt độ phòng, và Pd/C (0,075 g) được thêm từ từ vào dung dịch, rồi tiếp đó bóng hydro được đặt trùm lên dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xe-lit để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,335 g, 74,1%, chất rắn màu trắng).

Bước 3: Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và 1-(metylsulfonyl)piperazin (0,129 g, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và dung dịch được

khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,254 g, 91,4%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 452

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,254 g, 0,480 mmol), hydroxylamin (0,588 ml, 9,608 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,270 g, 4,804 mmol) được hòa tan trong metanol (7 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ chất rắn, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 452 (0,115 g, 45,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,31 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,26 - 7,24 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,10 (s, 4 H), 2,87 (s, 3 H), 2,64 (d, 2 H, J = 10,7 Hz), 2,57 - 2,55 (m, 2 H), 2,44 (s, 4 H), 1,81 (t, 2 H, J = 10,3 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 5,8 Hz).

Ví dụ 209: Tổng hợp hợp chất 453 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-carboxylat

Tert-butyl piperazin-1-carboxylat (2,000 g, 10,738 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,625 ml, 11,275 mmol) và Cs_2CO_3 (4,198 g, 12,886 mmol) được

hòa tan trong axetonitril (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (2,150 g, 74,7%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp 1-(2,2,2-trifloetyl)piperazin

Tert-butyl 4-(2,2,2-trifloetyl)piperzine-1-carboxylat (2,000 g, 7,455 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml)/axit trifloaxetic (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và sản phẩm đã cô được kết tinh bằng etyl axetat (20 ml) ở nhiệt độ phòng và được lọc, và sản phẩm rắn được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,457 g, 23,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và 1-(2,2,2-trifloetyl)piperazin (0,209 g, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,115 g, 41,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 453

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,115 g, 0,216 mmol), hydroxylamin (0,264 ml, 4,318 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,121 g, 2,159 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}; axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước/axetonitril = 0% - 30%), rồi sau đó được cho đi qua cột SPE (PL-HCO_3 MP SPE) và được cô để thu được hợp chất 453 (0,012 g, 10,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (brs, 1 H), 9,01 (brs, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,27 (s, 1 H), 7,23 - 7,22 (m, 2 H), 7,10 - 7,09 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,44 (s, 4 H), 3,14 (q, 2 H, J = 10,4 Hz), 2,68 - 2,65 (m, 2 H), 2,61 - 2,53 (m, 6 H), 2,37 - 2,33 (m, 4 H), 1,81 (t, 2 H, J = 10,3 Hz), 0,90 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 210: Tổng hợp hợp chất 454 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-isopentylpiperazin-1-carboxylat

Tert-butyl piperazin-1-carboxylat (2,000 g, 10,738 mmol), 1-bromo-3-metylbutan (1,352 ml, 11,275 mmol) và Cs_2CO_3 (4,198 g, 12,886 mmol) được hòa tan trong axetonitril (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua phễu lọc thủy tinh để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (1,220 g, 44,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp 1-isopentylpiperazin trifloaxetat

Tert-butyl 4-isopentylpiperazin-1-carboxylat (1,000 g, 3,900 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml)/axit trifloaxetic (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và sản phẩm đã cô được kết tinh bằng etyl axetat (20 ml) ở nhiệt độ phòng và được lọc, và sản phẩm rắn được rửa bằng etyl axetat và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,929 g, 94,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,220 g, 0,578 mmol) và 1-isopentylpiperazin trifloaxetat (0,220 g, 0,867 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,245 g, 1,156 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,232 g, 77,0%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 454

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,232 g, 0,446 mmol), hydroxylamin (0,545 ml, 8,910 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,250 g, 4,455 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó

được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 454 (0,067g, 29,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,27 (s, 1 H), 7,23 - 7,21 (m, 2 H), 7,09 - 7,08 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,63 (d, 2 H, J = 10,2 Hz), 2,58 - 2,53 (m, 2 H), 2,34 - 2,27 (m, 8 H), 2,24 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,80 (t, 2 H, J = 10,5 Hz), 1,57 - 1,53 (m, 1 H), 1,31 - 1,25 (m, 2 H), 0,89 (d, 6 H, J = 6,1 Hz), 0,85 (d, 6 H, J = 6,6 Hz).

Ví dụ 211: Tổng hợp hợp chất 455 (4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và N_1,N_1-dietylpropan-1,2-diamin (0,103 g, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,149 g, 57,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 455

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,149 g, 0,301 mmol), hydroxylamin (0,368 ml, 6,024 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,169 g, 3,012 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp

suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 455 (0,064 g, 42,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,26 (s, 1 H), 7,24 - 7,18 (m, 2 H), 3,79 - 3,55 (m, 4 H), 3,43 (s, 2 H), 2,63 (d, 2 H, J = 10,1 Hz), 2,59 - 2,54 (m, 2 H), 2,46 - 2,37 (m, 2 H), 2,34 - 2,25 (m, 2 H), 2,23 - 2,15 (m, 2 H), 1,81 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,92 - 0,86 (m, 15 H).

Ví dụ 212: Tổng hợp hợp chất 456 (4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,200 g, 0,526 mmol) và N_1-benzyl-N_1-metylpropan-1,2-diamin (0,141 g, 0,788 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,223 g, 1,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,252 g, 88,3%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 456

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2,

0,252 g, 0,464 mmol), hydroxylamin (0,568 ml, 9,286 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,261 g, 4,643 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 456 (0,196 g, 77,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,31 - 7,20 (m, 8 H), 7,12 (d, 1 H, J = 6,5 Hz), 3,80 - 3,57 (m, 4 H), 3,39 (s, 2 H), 2,70 - 2,69 (m, 1 H), 2,61 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,55 - 2,53 (m, 2 H), 2,34 - 2,29 (m, 1 H), 2,12 - 2,09 (m, 1 H), 1,79 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,92 (d, 3 H, J = 6,1 Hz), 0,88 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 213: Tổng hợp hợp chất 457 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp 2-(bromometyl)benzaldehit

2-(bromometyl)benzonitril (2,500 g, 12,752 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (30 ml) ở 0℃, và Diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H) (dung dịch 1,00 M, 13,390 ml, 13,390 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước axit clohydric được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0℃, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi tiếp đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,400 g, 15,8%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-formylbenzyl)-3,5-

dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 0,500 g, 1,906 mmol), 2-(bromometyl)benzaldehit (0,379 g, 1,906 mmol) và Cs_2CO_3 (0,931 g, 2,859 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml), và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi tiếp đó được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,116 g, 16,0%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,116 g, 0,305 mmol) và morpholin (0,040 ml, 0,457 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, $Na(OAc)_3BH$ (0,129 g, 0,610 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,076 g, 55,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 457

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,076 g, 0,168 mmol), hydroxylamin (0,018 ml, 3,366 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,094 g, 1,683 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung

môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 457 (0,060 g, 78,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,71 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,22 - 7,21 (m, 1 H), 7,11 - 7,08 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,52 (s, 4 H), 3,46 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,68 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,65 - 2,61 (m, 2 H), 2,33 (s, 4 H), 1,87 (t, 2 H, J = 10,3 Hz), 0,80 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 453,2 (M^++1).

Ví dụ 214: Tổng hợp hợp chất 458 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp 4-(clometyl)benzoyl clorua

Hỗn hợp của axit 4-(bromometyl)benzoic (5,000 g, 23,251 mmol) và $SOCl_2$ (8,444 ml, 116,257 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng, và được khuấy ở 50 ℃ trong 17 giờ, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (4,400 g, 100,1%, chất rắn màu tía).

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 4,400 g, 23,275 mmol), 4-(clometyl)benzoyl clorua (công thức 6-1, 3,053 g, 11,638 mmol) và TEA (6,488 ml, 46,551 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (150 ml) ở 0 ℃, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi tiếp đó được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 5-70%) và được cô đặc, rồi tiếp

đó sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 5-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (1,720 g, 17,8%) dưới dạng chất rắn màu cam.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpierazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,100 g, 0,241 mmol), morpholin (0,031 ml, 0,362 mmol) và Cs_2CO_3 (0,157 g, 0,482 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,107 g, 95,4%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 458

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,107 g, 0,230 mmol), hydroxylamin (0,281 ml, 4,596 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,129 g, 2,298 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa được trang bị cột natri sulfat khan để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 458 (0,034 g, 31,6%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,36 - 7,34 (m, 4 H), 7,28 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 4,12 (brs, 2 H),3,57 (t, 4 H, J = 4,4 Hz), 3,52 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,62 - 2,61 (m, 2 H), 2,35 (s, 4 H), 2,13 (dd, 2 H, J = 11,2, 4,2 Hz), 1,28

- 1,25 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 467,2 (M^++1).

Ví dụ 215: Tổng hợp hợp chất 459 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,100 g, 0,241 mmol), piperidin (0,031 ml, 0,362 mmol) và Cs_2CO_3 (0,157 g, 0,482 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,101 g, 90,4%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 459

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,101 g, 0,218 mmol), hydroxylamin (0,267 ml, 4,357 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,122 g, 2,179 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất 459 (0,073 g, 72,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,42 (d, 2 H, J =

8,2 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,27 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 4,12 (brs, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,64 - 2,62 (m, 2 H), 2,31 (s, 4 H), 2,15 (dd, 2 H, J = 11,4, 4,2 Hz), 1,52 - 1,46 (m, 4 H), 1,39 - 1,38 (m, 2 H), 1,29 (d, 6 H, J = 6,1 Hz); LRMS (ES) m/z 465,2 (M^++1).

Ví dụ 216: Tổng hợp hợp chất 460 (4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,100 g, 0,241 mmol), (R)-3-flopyrolidin (0,045 g, 0,362 mmol) và Cs_2CO_3 (0,157 g, 0,482 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,103 g, 91,4%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 460

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,103 g, 0,220 mmol), hydroxylamin (0,269 ml, 4,406 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,124 g, 2,203 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất

460 (0,082 g, 79,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (brs, 1 H), 9,04 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,36 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,29 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 5,20 (dt, 1 H, J = 55,5, 5,8 Hz), 4,15 (brs, 2 H),3,62 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,82 - 2,73 (m, 2 H), 2,68 - 2,61 (m, 3 H), 2,33 - 2,28 (m, 1 H), 2,17 - 2,13 (m, 3 H), 1,94 - 1,89 (m, 1 H), 1,29 (d, 6 H, J = 5,3 Hz).

Ví dụ 217: Tổng hợp hợp chất 461 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,100 g, 0,241 mmol), pyrolidin (0,030 ml, 0,362 mmol) và Cs_2CO_3 (0,157 g, 0,482 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,102 g, 94,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 461

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,102 g, 0,227 mmol), hydroxylamin (0,278 ml, 4,537 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,127 g, 2,269 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được

lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất 461 (0,071 g, 69,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (brs, 1 H), 9,04 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,27 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 4,19 (brs, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,63 (d, 2 H, J = 10,0 Hz), 2,41 (s, 4 H), 2,15 (dd, 2 H, J = 11,4, 4,2 Hz), 1,70 - 1,68 (m, 4 H), 1,29 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 218: Tổng hợp hợp chất 462 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,100 g, 0,241 mmol), 1-metylpiperazin (0,040 ml, 0,362 mmol) và Cs_2CO_3 (0,157 g, 0,482 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,102 g, 88,4%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 462

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,102 g, 0,213 mmol), hydroxylamin (0,261 ml, 4,262 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,120 g, 2,131 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng,

và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được hợp chất 462 (0,057 g, 55,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (brs, 1 H), 9,04 (brs, 1 H), 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,27 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 4,21 (brs, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,63 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,33 - 2,32 (m, 8 H), 2,17 - 2,14 (m, 5 H), 1,30 (s, 6 H); LRMS (ES) m/z 480,2 (M^++1).

Ví dụ 219: Tổng hợp hợp chất 463 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-(clometyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperzin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-2, 0,100 g, 0,241 mmol), 1-(metylsulfonyl)piperazin (0,059 g, 0,362 mmol) và Cs_2CO_3 (0,157 g, 0,482 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và nước được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,126 g, 96,3%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 463

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 6-3, 0,126 g, 0,297 mmol), hydroxylamin (0,364 ml, 5,950 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali

hydroxit (0,167 g, 2,975 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất 463 (0,065 g, 53,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,42 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,36 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,25 (brs, 2 H), 3,55 (s, 4 H), 3,11 (t, 4 H, J = 4,5 Hz), 2,87 (s, 3 H), 2,63 (d, 2 H, J = 10,3 Hz), 2,47 (s, 4 H), 2,15 (dd, 2 H, J = 11,4, 4,1 Hz), 1,29 - 1,28 (m, 6 H).

Ví dụ 220: Tổng hợp hợp chất 466 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 1-2, 1,000 g, 3,812 mmol), 4-(bromometyl)benzaldehit (0,759 g, 3,812 mmol) và Cs_2CO_3 (2,484 g, 7,623 mmol) được hòa tan trong axetonitril (25 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-25%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,934 g, 64,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,180 g, 0,473 mmol) và pyrolidin (0,044 ml, 0,520

mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,150 g, 0,710 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,098 g, 47,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 466

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,098 g, 0,225 mmol) và hydroxylamin (0,275 ml, 4,490 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,126 g, 2,245 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 466 (0,055 g, 56,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,9 (brs, 1 H), 9,07 (brs, 1 H), 7,69 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,20 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 3,70 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,66 - 2,64 (m, 2 H), 2,60 - 2,55 (m, 2 H), 2,39 (s, 4 H), 1,79 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 1,66 (s, 4 H), 0,90 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 437,3 (M^++1).

Ví dụ 221: Tổng hợp hợp chất 467 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,180 g, 0,473 mmol) và piperidin (0,052 ml, 0,520 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,150 g, 0,710 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,149 g, 70,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 467

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,149 g, 0,332 mmol) và hydroxylamin (0,406 ml, 6,637 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,186 g, 3,318 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 467 (0,118 g, 78,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (brs, 1 H), 9,04 (brs, 1 H), 7,69 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,26 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,18 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 3,70 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,62 (d, 2 H, J = 10,4 Hz), 2,55 (m, 2 H), 2,27 (s, 4 H), 1,79 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 1,48 - 1,45 (m, 4 H), 1,37 - 1,36 (m, 2 H), 0,90 (d, 6 H, J = 5,9 Hz); LRMS (ES) m/z 451,2 (M^++1).

Ví dụ 222: Tổng hợp hợp chất 468 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,180 g, 0,473 mmol) và 1-metylpiperazin (0,058 ml, 0,520 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,150 g, 0,710 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,193 g, 87,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 468

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,192 g, 0,413 mmol) và hydroxylamin (0,506 ml, 8,264 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,232 g, 4,132 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 468 (0,041 g, 21,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,1 (brs, 1 H), 9,06 (brs, 1 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,31 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,27 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,18 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 3,70 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,67 - 2,61 (m, 2 H), 2,59 - 2,54 (m, 2 H), 2,43 - 2,17 (m, 8 H), 2,13 (s, 3 H), 1,79 (t, 2 H, J = 11,1 Hz), 0,89 (d, 6 H,

J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 466,3 (M^++1).

Ví dụ 223: Tổng hợp hợp chất 472 ((E)-3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 9-1, 0,300 g, 1,040 mmol), 3-(bromometyl)benzaldehit (0,207 g, 1,040 mmol) và Cs_2CO_3 (0,678 g, 2,081 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua, và sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,250 g, 59,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 10-1, 0,250 g, 0,616 mmol) và morpholin (0,060 ml, 0,677 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,196 g, 0,924 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,186 g, 63,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 472

(E)-metyl 3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 10-2, 0,186 g, 0,389 mmol) và hydroxylamin (0,476 ml, 7,788 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được hòa tan trong metanol (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,219 g, 3,894 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}; axetonitril/0,1% axit trifloaxetic = 5-70%), rồi sau đó được cho đi qua cột SPE (PL-HCO_3 MP SPE) và được cô để thu được hợp chất mong muốn 472 (0,142 g, 63,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,8 (brs, 1 H), 9,06 (brs, 1 H), 7,51 - 7,49 (m, 2 H), 7,45 - 7,41 (m, 1 H), 7,38 - 7,19 (m, 4 H), 7,17 - 7,11 (m, 2 H), 6,44 - 6,41 (m, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 3,56 (s, 4 H), 3,43 - 3,41 (m, 4 H), 2,65 - 2,62 (m, 4 H), 2,33 (brs, 4 H), 1,82 - 1,72 (m, 2 H), 0,89 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 479,3 (M^++1).

Ví dụ 224: Tổng hợp hợp chất 475 ((E)-3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp (3R,5S)-tert-butyl 3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat

(2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin (10,000 g, 87,573 mmol) và TEA (24,278 ml, 175,147 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và Boc_2O (nhóm bảo vệ Tert-butyloxycacbonyl) (20,119 ml, 87,573 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit,cột 80g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và

được cô để thu được hợp chất mong muốn (15,393 g, 82,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp (3R,5S)-tert-butyl 4-(4-((E)-3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat

(3R,5S)-tert-butyl 3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (công thức 8-1, 5,000 g, 23,332 mmol), metyl 3-(4-bromometyl)xinamat (công thức 8-4, 5,952 g, 23,332 mmol) và Cs_2CO_3 (15,204 g, 46,664 mmol) được trộn trong axetonitril (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được gia nhiệt hồi lưu, rồi tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit,cột 80g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (6,800 g, 75,0%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(3R,5S)-tert-butyl 4-(4-((E)-3-metoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (6,800 g, 17,503 mmol) và HCl (4,00 M trong dung dịch dioxan, 21,879 ml, 87,516 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (100 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (2,970 g, 58,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-formylbenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-1, 0,300 g, 1,040 mmol), 3-(bromometyl)benzaldehit (0,207 g, 1,040 mmol) và Cs_2CO_3 (0,678 g, 2,081 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt

độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,293 g, 69,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-formylbenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-2, 0,130 g, 0,320 mmol) và pyrolidin (0,029 ml, 0,352 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,102 g, 0,480 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,062 g, 42,0%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất 475

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-3, 0,062 g, 0,133 mmol) và hydroxylamin (0,163 ml, 2,664 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,075 g, 1,332 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (10 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất 475 (0,039 g, 63,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (brs, 1 H), 7,45 - 7,40 (m, 2 H), 7,33 -

7,31 (m, 2 H), 7,27 - 7,21 (m, 3 H), 7,18 - 7,12 (m, 2 H), 6,39 - 6,35 (m, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 2,65 - 2,63 (m, 3 H), 2,55 - 2,50 (m, 3 H), 2,39 - 2,33 (m, 4 H), 1,78 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 1,67 (s, 4 H), 0,89 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 463,2 (M^++1).

Ví dụ 225: Tổng hợp hợp chất 476 ((E)-3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-formylbenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-2, 0,130 g, 0,320 mmol) và dietylamin (0,039 g, 0,352 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,102 g, 0,480 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,061 g, 41,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 476

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-3, 0,061 g, 0,134 mmol) và hydroxylamin (0,164 ml, 2,683 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,075 g, 1,342 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua

bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 476 (0,026 g, 41,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,7 (brs, 1 H), 9,04 (brs, 1 H), 7,47 - 7,45 (m, 3 H), 7,37 - 7,36 (m, 2 H), 7,25 - 7,21 (m, 2 H), 7,16 - 7,11 (m, 2 H), 6,42 - 6,38 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 2,65 - 2,63 (m, 2 H), 2,62 - 2,50 (m, 2 H), 2,42 (q, 4 H, J = 7,1 Hz), 1,78 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 0,95 (t, 6 H, J = 7,1 Hz), 0,87 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 465,3 (M^++1).

Ví dụ 226: Tổng hợp hợp chất 477 ((E)-3-(4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(4-bromobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-1, 0,200 g, 0,694 mmol), 1-(bromometyl)-4-bromobenzen (0,173 g, 0,694 mmol) và Cs_2CO_3 (0,452 g, 1,387 mmol) được hòa tan trong axetonitril (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,209 g, 65,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

1,2-Dimetoxyetan (0,9 ml) / nước (0,1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(4-bromobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 18-1, 0,100 g, 0,219 mmol), axit furan-2-boronic (0,027 g, 0,240 mmol), Pd(dbpf)Cl_2 (0,007g, 0,011mmol) và Na_2CO_3 (0,070 g, 0,656 mmol) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 50℃ trong 16 giờ, và tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng, Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi tiếp đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng

dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-3%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,080 g, 82,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 477

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 18-2, 0,077 g, 0,174 mmol), hydroxylamin (0,213 ml, 3,478 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,098 g, 1,739 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng hexan, và được sấy khô để thu được hợp chất 477 (0,075 g, 96,8%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (brs, 1 H), 7,73 - 7,72 (m, 1 H), 7,65 - 7,63 (m, 1 H), 7,50 - 7,48 (m, 1 H), 7,38 - 7,36 (m, 2 H), 7,33 - 7,27 (m, 3 H), 7,25 - 7,23 (m, 1 H), 7,06 - 7,02 (m, 1 H), 6,90 (d, 1 H, J = 3,3 Hz), 6,59 - 6,57 (m, 1 H), 6,37 - 6,32 (m, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,66 - 2,53 (m, 4 H), 1,82 - 1,76 (m, 2 H), 0,90 (d, 6 H, J = 5,9 Hz); LRMS (ES) m/z 446,2 (M^++1).

Ví dụ 227: Tổng hợp hợp chất 478 (4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (muối hydro clorua))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-formylbenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 17-2, 0,150 g, 0,394 mmol) và dietylamin hydroclorua (0,065 g, 0,591 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,167 g, 0,788 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn

hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 5-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,054 g, 31,3%) dưới dạng dầu màu cam.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 478

metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 17-3, 0,054 g, 0,123 mmol), hydroxylamin (0,151 ml, 2,468 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,069 g, 1,234 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,045 g, 83,1%, dầu màu nâu nhạt).

Bước 3: Tổng hợp muối hydro clorua của hợp chất 478

4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (0,048 g, 0,110 mmol) và HCl (4,00 M trong dung dịch dioxan, 0,137 ml, 0,548 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và etyl axetat (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được hợp chất 478 (0,039 g, 75,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,65 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,51 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,46 - 7,42 (m, 4 H), 4,52 (s, 2 H), 2,22 (s, 2 H), 2,20 (s, 2 H), 3,47 - 3,44 (m, 4 H), 3,08 - 3,05 (m, 6 H), 1,42 (d, 6 H, J = 5,7 Hz), 1,17 (t, 6 H, J = 7,0 Hz),

Ví dụ 228: Tổng hợp hợp chất 479 (4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((2S,6R)-4-(3-formylbenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 17-2, 0,150 g, 0,394 mmol) và pyrolidin (0,049 ml, 0,591 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,167 g, 0,788 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 5-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,122 g, 71,0%) dưới dạng dầu màu cam.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 479

Metyl 4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 17-3, 0,122 g, 0,280 mmol), hydroxylamin (0,343 ml, 5,601 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,157 g, 2,801 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 479 (0,069 g, 56,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (brs, 1 H), 9,05 (brs, 1 H), 7,66 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,26 - 7,22 (m, 2 H), 7,15 (dd, 2 H, J = 7,3, 7,3 Hz), 3,74 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 2,65 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,56 - 2,55 (m, 2 H), 2,40 (s, 4 H), 1,79 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 1,67 (s, 4 H), 0,87 (d, 6 H, J

= 6,1 Hz)

Ví dụ 229: Tổng hợp hợp chất 480 ((E)-3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-formylbenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-1, 0,300 g, 1,040 mmol), axit 3-formylbenzoic (0,172 g, 1,144 mmol), EDCI (0,399 g, 2,081 mmol), HOBt (0,319 g, 2,081 mmol) và DIPEA (0,921 ml, 5,201 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ, Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-40%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,386 g, 88,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-formylbenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-2, 0,190 g, 0,452 mmol) và pyrolidin (0,035 g, 0,497 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,144 g, 0,678 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,105 g, 49,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 480

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-

ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-3, 0,100 g, 0,210 mmol) và hydroxylamin (0,257 ml, 4,205 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,118 g, 2,103 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 480 (0,049 g, 48,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 - 7,30 (m, 9 H), 6,51 - 6,46 (m, 1 H), 4,41 - 4,38 (m, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,54 - 3,48 (m, 1 H), 3,04 - 3,00 (m, 1 H), 2,79 - 2,76 (m, 1 H), 2,70 - 3,67 (m, 1 H), 2,54 (s, 6 H), 1,80 (s, 4 H), 1,14 - 1,08 (m, 3 H), 0,93 - 0,92 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 477,2 (M^++1).

Ví dụ 230: Tổng hợp hợp chất 481 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(2-(((2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

1,2-Dimetoxyetan (15 ml)/nước (5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-iodobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 2-1, 1,600 g, 3,345 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (2,068 g, 6,689 mmol), $Pd(dbpf)_2Cl_2$ (0,109 g, 0,167 mmol) và Na_2CO_3 (0,709 g, 6,689 mmol) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở 50℃ trong 17 giờ, và tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 5-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (1,090 g, 61,1%) dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Tert-butyl 4-(2-(((2S,6R)-4-(4-(metoxycacbonyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (công thức 3-1, 1,080 g, 2,024 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và HCl (4,00 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 5,059 ml, 20,236 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và etyl axetat (200 ml) và metanol (10 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,851 g, 89,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat hydroclorua (công thức 3-2, 0,060 g, 0,128 mmol) và TEA (0,053 ml, 0,383 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và MsCl (0,015 ml, 0,191 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,055 g, 84,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 481

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 3-3, 0,055 g, 0,107 mmol), hydroxylamin (0,131 ml, 2,150 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,060 g, 1,075 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã

cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 481 (0,048 g, 87,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,70 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,32 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,24 (dd, 1 H, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,15 (dd, 1 H, J = 7,4, 7,4 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 5,59 (s, 1 H), 3,83 (d, 2 H, J = 2,1 Hz), 3,62 (s, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 3,40 - 3,38 (m, 2 H), 2,65 (d, 2 H, J = 10,7 Hz), 2,61 - 2,57 (m, 2 H), 2,40 (s, 2 H), 1,85 (t, 2 H, J = 10,3 Hz), 0,78 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 231: Tổng hợp hợp chất 482 (4-(((3R,5S)-4-(2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat hydroclorua (công thức 3-2, 0,060 g, 0,128 mmol) và TEA (0,053 ml, 0,383 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và anhydrit axetic (0,020 g, 0,191 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-5%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,046 g, 75,8%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 482

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 3-3, 0,046 g, 0,097 mmol), hydroxylamin (0,118 ml, 1,934 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,054 g, 0,967 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung

dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 482 (0,036 g, 78,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (brs, 1 H), 9,12 (brs, 1 H), 7,71 (d, 3 H, J = 7,9 Hz), 7,36 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,23 (dd, 1 H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,14 (dd, 1 H, J = 7,4, 7,4 Hz), 7,03 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 5,55 (s, 1 H), 4,08 (d, 2 H, J = 21,4 Hz), 3,68 - 3,62 (m, 4 H), 3,46 (s, 2 H), 2,68 - 2,57 (m, 4 H), 2,35 (s, 1 H), 2,25 (s, 1 H), 2,07 (d, 3 H, J = 8,5 Hz), 1,85 (t, 2 H, J = 10,0 Hz), 0,78 (d, 6 H, J = 5,9 Hz).

Ví dụ 232: Tổng hợp hợp chất 483 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (0,050 g, 0,115 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (công thức 3-2, 0,025 ml, 0,173 mmol) và K_2CO_3 (0,032 g, 0,231 mmol) được hòa tan trong axetonitril (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 53,9%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 483

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,6-

tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 3-3, 0,032 g, 0,062 mmol), hydroxylamin (0,076 ml, 1,241 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,035 g, 0,621 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}; axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%), rồi sau đó được cho đi qua cột SPE (PL-HCO_3 MP SPE) và được cô để thu được hợp chất 483 (0,007 g, 21,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1 H), 7,71 - 7,69 (m, 3 H), 7,39 - 7,38 (m, 2 H), 7,22 (dd, 1 H, J = 7,3, 7,3 Hz), 7,13 (dd, 1 H, J = 7,2, 7,2 Hz), 7,03 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 5,49 (s, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,31 - 3,28 (m, 4 H), 2,88 (t, 2 H, J = 5,0 Hz), 2,68 - 2,61 (m, 4 H), 2,33 - 2,30 (m, 2 H), 1,85 - 1,84 (m, 2 H), 0,79 (d, 6 H, J = 5,7 Hz).

Ví dụ 233: Tổng hợp hợp chất 484 (N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(2-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat hydroclorua (công thức 3-2, 0,150 g, 0,319 mmol) và TEA (0,222 ml, 1,596 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và 2-iodopropan (0,075 g, 0,479 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được gia nhiệt hồi lưu trong 5 giờ, tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ phòng để kết thúc phản ứng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và

được cô đặc, rồi tiếp đó sản phẩm tiếp tục được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}; axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%), rồi sau đó được cho đi qua cột SPE (PL-HCO_3 MP SPE) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,032 g, 21,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 484

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 3-3, 0,032 g, 0,067 mmol), hydroxylamin (0,082 ml, 1,345 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,038 g, 0,673 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước, và được sấy khô để thu được hợp chất 484 (0,006 g, 18,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, 1 H, J = 6,7 Hz), 7,74 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 6,5, 6,5 Hz), 7,13 (dd, 1 H, J = 7,2, 7,2 Hz), 7,03 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 5,55 (s, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 2,87 - 2,81 (m, 3 H), 2,76 - 2,69 (m, 4 H), 2,42 (s, 2 H), 1,97 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 1,19 (d, 6 H, J = 6,5 Hz), 0,87 (d, 6 H, J = 6,0 Hz).

Ví dụ 234: Tổng hợp hợp chất 485 (4-(((3R,5S)-4-(2-(1-etyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(1-etyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoat hydroclorua (công thức 3-2, 0,150 g, 0,319 mmol) và TEA (0,222 ml, 1,596 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (4 ml) ở nhiệt độ phòng, và 2-iodopropan (0,048 ml, 0,479 mmol) được bổ sung vào dung

dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,048 g, 32,6%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 485

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(2-(1-etyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 3-3, 0,048 g, 0,104 mmol), hydroxylamin (0,127 ml, 2,080 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) và kali hydroxit (0,058 g, 1,040 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 485 (0,033 g, 68,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, 3 H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,12 (dd, 1 H, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,00 (dd, 1 H, J = 7,5, 1,3 Hz), 5,49 (s, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 3,03 (s, 2 H), 2,66 - 2,56 (m, 6 H), 2,45 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,28 (brs, 2 H), 1,84 (t, 2 H, J = 10,4 Hz), 1,07 (t, 3 H, J = 7,2 Hz), 0,78 (d, 6 H, J = 6,1 Hz).

Ví dụ 235: Tổng hợp hợp chất 486 (4-(((3R,5S)-4-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (muối hydro clorua))

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-

yl)metyl)benzoat (công thức 5-1, 0,180 g, 0,473 mmol) và 1-(piperazin-1-yl)etanon (0,067 g, 0,520 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, $Na(OAc)_3BH$ (0,150 g, 0,710 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Sản phẩm chiết được lọc qua bộ lọc nhựa để loại bỏ kết tủa rắn và lớp nước, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit; cột 4 g; etyl axetat/hexan = 30-100%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,112 g, 48,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 486

Metyl 4-(((3R,5S)-4-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoat (công thức 5-2, 0,112 g, 0,228 mmol) và hydroxylamin (0,279 ml, 4,563 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được hòa tan trong metanol (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,128 g, 2,282 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C_{18}; axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong dung dịch nước = 5-70%), rồi sau đó được cho đi qua cột SPE (PL-HCO_3 MP SPE) và được cô để thu được hợp chất 486 (0,049 g, 43,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp muối hydro clorua của hợp chất 486

Hợp chất 486 (0,049 g, 0,099 mmol) và HCl (4,00 M trong dung dịch dioxan, 0,124 ml, 0,496 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng etyl axetat, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,034 g,

63,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,61 - 7,55 (m, 4 H), 7,52 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 4,59 (s, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,71 - 3,69 (m, 8 H), 3,56 - 3,46 (m, 6 H), 3,06 (m, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,51 - 1,50 (m, 6 H); LRMS (ES) m/z 494,2 (M^++1).

Ví dụ 236: Tổng hợp hợp chất 487 ((E)-3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit)

Bước 1: Tổng hợp (E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-formylbenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-2, 0,190 g, 0,452 mmol) và dietylamin (0,054 g, 0,497 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. $Na(OAc)_3BH$ (0,144 g, 0,678 mmol) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,060 g, 27,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 487

(E)-metyl 3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)acrylat (công thức 17-3, 0,060 g, 0,126 mmol) và hydroxylamin (0,154 ml, 2,512 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và kali hydroxit (0,070 g, 1,256 mmol) được bổ sung vào dung dịch, rồi tiếp đó được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch

nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 487 (0,006 g, 9,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 - 7,53 (m, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 3 H), 7,45 - 7,39 (m, 4 H), 7,36 - 7,34 (m, 1 H), 6,45 (d, 1 H, J = 15,9 Hz), 4,42 - 4,39 (m, 1 H), 3,87 - 3,82 (m, 2 H), 3,53 - 3,50 (m, 1 H), 3,07 - 3,01 (m, 1 H), 2,83 - 2,77 (m, 2 H), 2,73 - 2,68 (m, 4 H), 2,57 (s, 1 H), 1,29 (m, 2 H), 1,15 - 1,11 (m, 9 H), 0,93 - 0,88 (m, 3 H); LRMS (ES) m/z 479,2 (M^++1).

Ví dụ 237: Tổng hợp hợp chất 520 (3-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-6-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 3-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dmetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-carboxylat

Metyl 3-formyl-1H-indol-6-carboxylat (công thức 8-4, 0,500 g, 2,461 mmol), (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,553 g, 2,707 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (STAB) (0,782 g, 3,691 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (20 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0% - 30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,551 g, 57,2%) dưới dạng chất rắn màu ngà.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 520

Metyl 3-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-6-carboxylat (công thức 8-5, 0,150 g, 0,383 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,234 ml, 3,831 mmol) và kali hydroxit (0,215 g, 3,831 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng

nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 520 (0,149 g, 99,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1 H), 7,56 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,42 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,34 - 7,25 (m, 5 H), 7,16 (t, 1 H, J = 7,2 Hz), 3,70 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,72 (d, 2 H, J = 10,0 Hz), 2,55 - 2,53 (m, 2 H), 1,78 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 0,89 (s, 3 H), 0,87 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 393,0 (M^++1).

Ví dụ 238: Tổng hợp hợp chất 569 (5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-2-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp 1-(tert-butyl) 2-etyl 5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat

1-(tert-butyl) 2-etyl 5-(bromometyl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat (công thức 22-1, 2,000 g, 5,232 mmol), DIPEA (2,779 ml, 15,697 mmol) và (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (1,069 g, 5,232 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng axetonitril, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (1,100 g, 41,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp etyl 5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-2-carboxylat

1-(tert-butyl) 2-etyl 5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat (công thức 22-2, 1,100 g, 2,175 mmol) và axit clohydric (4,00 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 2,719 ml, 10,877 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dietyl ete (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,832 g, 94,3%) dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 569

Etyl 5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-2-carboxylat (công thức 22-3, 0,100 g, 0,247 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,151 ml, 2,466 mmol) và kali hydroxit (0,138 g, 2,466 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 569 (0,079 g, 81,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 1 H), 7,38 - 7,28 (m, 5 H), 7,24 - 7,20 (m, 1 H), 7,11 (dd, 1 H, J = 8,4, 1,3 Hz), 6,79 (s, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 2,79 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,72 - 2,68 (m, 2 H), 1,93 (t, 2 H, J = 11,1 Hz), 1,11 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H) ; LRMS (ES) m/z 393,0 (M^++1).

Ví dụ 239: Tổng hợp hợp chất 571 (5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzofuran-2-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzofuran-2-carboxylat

Metyl 5-(bromometyl)benzofuran-2-carboxylat (công thức 8-4, 0,500 g, 1,858 mmol), DIPEA (0,720 g, 5,574 mmol) và (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,380 g, 1,858 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng axetonitril, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,200 g, 27,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 571

Metyl 5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzofuran-2-carboxylat (công thức 8-5, 0,050 g, 0,127 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,078 ml, 1,274 mmol) và kali hydroxit (0,071 g, 1,274 mmol) được hòa

tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 571 (0,010 g, 19,4%) dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (s, 1 H), 7,49 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,38 - 7,34 (m, 3 H), 7,31 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,25 - 7,21 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,77 (d, 2 H, J = 10,8 Hz), 2,73 - 2,66 (m, 2 H), 1,94 (t, 2 H, J = 10,9 Hz), 1,12 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 392,2 (M^+-1).

Ví dụ 240: Tổng hợp hợp chất 573 (6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-2-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp 1-(tert-butyl) 2-metyl 6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat

1-(tert-butyl) 2-metyl 6-(bromometyl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat (công thức 22-1, 0,410 g, 1,113 mmol), DIPEA (0,432 g, 3,340 mmol) và (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,227 g, 1,113 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,224 g, 40,9%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp metyl 6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-2-carboxylat (muối hydro clorua)

1-(tert-butyl) 2-metyl 6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat (công thức 22-2, 0,224 g, 0,456 mmol) và axit clohydric (4,00 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 0,570 ml, 2,278 mmol) được hòa tan

trong 1,4-dioxan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dietyl ete (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng dietyl ete, và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (0,167 g, 85,6%) dưới dạng chất rắn màu hoàng thổ.

Bước 3: Tổng hợp hợp chất 573

Metyl 6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-1H-indol-2-carboxylat (công thức 22-3, 0,050 g, 0,117 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,071 ml, 1,168 mmol) và kali hydroxit (0,066 g, 1,168 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 573 (0,025 g, 53,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,37 (d, 2 H, J = 7,4 Hz), 7,31 (t, 3 H, J = 7,5 Hz), 7,23 (t, 1 H, J = 7,4 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,81 (s, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,79 (d, 2 H, J = 10,9 Hz), 2,71 - 2,68 (m, 2 H), 1,93 (t, 2 H, J = 10,7 Hz), 1,11 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 391,2 (M^+-1).

Ví dụ 241: Tổng hợp hợp chất 574 (2-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzofuran-5-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 2-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzofuran-5-carboxylat

Metyl 2-(bromometyl)benzofuran-5-carboxylat (công thức 8-4, 0,691 g, 2,568 mmol), DIPEA (1,364 ml, 7,704 mmol) và (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,525 g, 2,568 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi tiếp đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi

tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,460 g, 45,6%) dưới dạng chất rắn màu ngà.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 574

Metyl 2-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzofuran-5-carboxylat (công thức 8-5, 0,100 g, 0,254 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,155 ml, 2,541 mmol) và kali hydroxit (0,143 g, 2,541 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml) / tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 574 (0,013 g, 13,0%) dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 7,72 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,50 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,38 - 7,20 (m, 5 H), 6,80 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 2,85 (d, 1 H, J = 10,7 Hz), 2,76 - 2,71 (m, 2 H), 2,07 (t, 2 H, J = 11,0 Hz), 1,12 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 394,0 (M^++1).

Ví dụ 242: Tổng hợp hợp chất 609 (5-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxypicolinamit)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat

(3R,5S)-tert-butyl 3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (công thức 8-1, 2,730 g, 12,739 mmol), 3-(bromometyl)benzaldehit (2,789 g, 14,013 mmol) và Cs_2CO_3 (8,301 g, 25,478 mmol) được trộn trong axetonitril (50 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 120 g; etyl axetat/hexan = 5-30%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (2,730 g, 64,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl (3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat

Tert-butyl (3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat (công thức 23-1, 1,246 g, 3,749 mmol), morpholin (0,656 ml, 7,497 mmol) và axit axetic (0,429 ml, 7,497 mmol) được trộn trong metylen clorua (15 ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. $Na(CN)BH_3$ (0,942 g, 14,995 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri hydro cacbonat, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, 2cột 4 g; metanol/metylen clorua = 0-10%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (1,272 g, 84,0%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Tổng hợp 4-(3-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)morpholin (muối hydro clorua)

Tert-butyl (3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (công thức 23-2, 1,270 g, 3,147 mmol) và HCl (4,00 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 3,934 ml, 15,735 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (15 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 18 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào sản phẩm đã cô, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm (0,855 g, 89,5%, dầu màu vàng).

Bước 4: Tổng hợp metyl 5-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)picolinat

Metyl 5-formylpicolinat (0,200 g, 1,211 mmol), 4-(3-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)morpholin (0,735 g, 2,422 mmol) và axit axetic

(0,139 ml, 2,422 mmol) được trộn trong metylen clorua (8 ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. $Na(CN)BH_3$ (0,304 g, 4,844 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 giờ. Tiếp đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 60-100%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,317 g, 57,8%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: Tổng hợp hợp chất 609

Metyl 5-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)picolinat (công thức 23-4, 0,059 g, 0,130 mmol) và hydroxylamin (0,333 ml, 2,594 mmol, 50,00% trong dung dịch nước) được trộn trong metanol (1 ml), và kali hydroxit (0,130 ml, 1,297 mmol, 10,00 M dung dịch nước) được bổ sung ở 0℃. Tiếp đó, hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 phút, rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (Nước, C18; axit formic (axit metanoic) 0,1% trong dung dịch nước/axetonitril = 5-30%), rồi sau đó được cho đi qua cột SPE (PL-HCO_3 MP SPE) và được cô để thu được hợp chất 609 (0,006 g, 10,2%) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1 H), 7,99 - 7,87 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,28 - 7,27 (m, 2 H), 7,21 - 7,20 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,69 - 3,67 (m, 4 H), 3,54 - 3,52 (m, 4 H), 2,73 - 2,65 (m, 4 H), 2,45 (s, 4 H), 1,96 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 1,09 (d, 6 H, J = 6,0 Hz); LRMS (ES) m/z 454,5 (M^++1).

Ví dụ 243: Tổng hợp hợp chất 652 (4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N,2-dihydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-hydroxybenzoat

Metyl 4-(bromometyl)-2-hydroxybenzoat (công thức 8-4, 1,144 g, 4,668 mmol), TEA (0,776 ml, 5,602 mmol) và (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,954 g, 4,668 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,583 g, 33,9%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 652

Metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-hydroxybenzoat (công thức 8-5, 0,050 g, 0,136 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,083 ml, 1,357 mmol) và kali hydroxit (0,076 g, 1,357 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 652 (0,035 g, 70,0%) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,39 (d, 2 H, J = 7,1 Hz), 7,33 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,25 (t, 1 H, J = 7,2 Hz), 6,90 (s, 1 H), 6,86 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 3,96 (s, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 2,78 - 2,72 (m, 4 H), 1,99 - 1,94 (m, 4 H), 1,15 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 370,2 (M^++1).

Ví dụ 244: Tổng hợp hợp chất 653 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N,2-dihydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat

Tert-butyl (3R,5S)-4-(3-formylbenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat

(công thức 23-1, 10,439 g, 31,401 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và morpholin (2,747 ml, 31,401 mmol) được bổ sung vào dung dịch, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, STAB (13,310 g, 62,802 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, rồi sau đó tiếp tục được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-80%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (11,080 g, 87,4%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Bước 2: Tổng hợp 4-(3-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)morpholin (muối hydro clorua)

Tert-butyl (3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (công thức 23-2, 11,080 g, 27,456 mmol) và axit clohydric (4,00 M trong dung dịch 1,4-dioxan, 34,320 ml, 137,278 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dietyl ete (150 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn (7,800 g, 83,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-2-hydroxybenzoat

4-(3-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)morpholin hydroclorua (công thức 23-3, 0,832 g, 2,448 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-2-hydroxybenzoat (0,600 g, 2,448 mmol), TEA (0,407 ml, 2,938 mmol) được hòa tan trong axetonitril (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất

giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 40 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,441 g, 38,5%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 4: Tổng hợp hợp chất 653

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-2-hydroxybenzoat (công thức 23-4, 0,050 g, 0,107 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,065 ml, 1,069 mmol) và kali hydroxit (0,060 g, 1,069 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 653 (0,033 g, 83,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu đỏ.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,38 (s, 1 H), 7,30 (d, 2 H, J = 5,2 Hz), 7,23 - 7,22 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,74 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 3,92 (s, 2 H), 3,71 - 3,69 (m, 4 H), 3,54 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,77 - 2,67 (m, 4 H), 2,47 (m, 4 H), 1,93 - 1,90 (m, 2 H), 1,11 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 469,3 (M^++1).

Ví dụ 245: Tổng hợp hợp chất 696 (4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-flobenzoat

4-(3-(((2S,6R)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)morpholin (công thức 23-3, 1,376 g, 4,048 mmol), TEA (0,673 ml, 4,857 mmol) và metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (1,000 g, 4,048 mmol) được hòa tan trong axetonitril (150 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan,

được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 80 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,438 g, 35,5%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 696

Metyl 4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-flobenzoat (công thức 23-4, 0,100 g, 0,213 mmol), hydroxylamin (0,070 g, 2,130 mmol) và kali hydroxit (0,119 g, 2,130 mmol) được hòa tan trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 696 (0,025 g, 25,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 - 7,20 (m, 7 H), 3,90 (s, 2 H), 3,71 - 3,68 (m, 4 H), 3,57 (s, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 2,77 (d, 2 H, J = 10,2 Hz), 2,71 - 2,67 (m, 2 H), 2,46 - 2,45 (m, 4 H), 1,99 (t, 2 H, J = 10,8 Hz), 1,10 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 471,2 (M^++1).

Ví dụ 246: Tổng hợp hợp chất 812 (5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxypicolinamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)picolinat

Metyl 5-formylpicolinat (công thức 8-4, 0,200 g, 0,831 mmol), (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,151 g, 0,914 mmol) và STAB (0,264 g, 1,246 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,116 g,

39,5%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 812

Metyl 5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)picolinat (công thức 8-5, 0,116 g, 0,328 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,100 ml, 1,641 mmol) và kali hydroxit (0,092 g, 1,641 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 812 (0,088 g, 75,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,83 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,38 - 7,24 (m, 5 H), 3,91 (s, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 2,75 - 2,68 (m, 4 H), 2,09 - 2,03 (m, 2 H), 1,11 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 353,1 (M^++1).

Ví dụ 247: Tổng hợp hợp chất 813 (4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-3-flobenzoat

Metyl 4-(bromometyl)-3-flobenzoat (công thức 8-4, 0,200 g, 0,831 mmol), (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,226 g, 0,914 mmol) và natri cacbonat (0,230 g, 1,661 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,135 g, 43,9%) dưới dạng chất rắn màu ngà.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 813

Metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-3-flobenzoat (công thức 8-5, 0,135 g, 0,364 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,111 ml, 1,822 mmol) và kali hydroxit (0,102 g, 1,822 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 813 (0,087 g, 64,3%) dưới dạng chất rắn màu ngà.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,83 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,38 - 7,24 (m, 5 H), 3,91 (s, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 2,75 - 2,68 (m, 4 H), 2,10 - 2,04 (m, 2 H), 1,11 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 372,1 (M^++1).

Ví dụ 248: Tổng hợp hợp chất 814 (4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)benzoat

Metyl 4-(clorocacbonyl)benzoat (công thức 8-4, 0,200 g, 0,831 mmol), (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,181 g, 0,914 mmol) và TEA (0,232 ml, 1,661 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 12 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,152 g, 49,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 814

Metyl 4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)benzoat (công thức 8-4, 0,152 g, 0,415 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,127 ml, 2,074 mmol) và kali hydroxit (0,116 g, 2,074 mmol) được hòa tan trong metanol

(1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 814 (0,118 g, 77,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, 2 H, J = 6,7 Hz), 7,20 - 6,99 (m, 7 H), 3,61 (s, 2 H), 2,74 - 2,68 (m, 2 H), 2,49 (m, 2 H), 2,37 - 2,33 (m, 2 H), 0,92 (s, 3 H), 0,71 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 368,1 (M^++1).

Ví dụ 249: Tổng hợp hợp chất 818 (4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)-N-hydroxybenzamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)benzoat

Metyl 4-(clorosulfonyl)benzoat (công thức 8-4, 0,200 g, 0,852 mmol), (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,186 g, 0,938 mmol) và TEA (0,236 ml, 1,705 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,181 g, 52,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 818

Metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)benzoat (công thức 8-5, 0,100 g, 0,248 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,076 ml, 1,242 mmol) và kali hydroxit (0,070 g, 1,242 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ

sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 818 (0,042 g, 41,9%) dưới dạng chất rắn màu ngà.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD)) δ 8,00 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,81 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,32 - 7,25 (m, 4 H), 7,19 (t, 1 H, J = 7,0 Hz), 3,82 (s, 2 H), 3,52 (d, 2 H, J = 11,2 Hz), 2,73 - 2,68 (m, 2 H), 2,19 (t, 2 H, J = 10,6 Hz), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 404,1 (M^++1).

Ví dụ 250: Tổng hợp hợp chất 820 (2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenyl)axetat

Metyl 2-(4-(clorosulfonyl)phenyl)axetat (công thức 8-4, 0,200 g, 0,804 mmol), (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,176 g, 0,885 mmol) và TEA (0,223 ml, 1,608 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-20%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,198 g, 59,2%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 820

Metyl 2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenyl)axetat (công thức 8-5, 0,198 g, 0,475 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,145 ml, 2,377 mmol) và kali hydroxit (0,133 g, 2,377 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 820 (0,124 g, 62,5%) dưới

dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,37 - 7,15 (m, 7 H), 3,74 (s, 2 H), 3,49 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 3,21 (s, 2 H), 2,74 (m, 2 H), 2,23 - 2,18 (m, 2 H), 0,99 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 418,1 (M^++1).

Ví dụ 251: Tổng hợp hợp chất 822 (4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxyxyclohexan-1-carboxamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)xyclohexan-1-carboxylat

Metyl 4-formylxyclohexan-1-carboxylat (công thức 8-4, 0,150 g, 0,881 mmol), (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,212 g, 0,881 mmol) và STAB (0,280 g, 1,322 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,175 g, 55,4%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 822

Metyl 4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)xyclohexan-1-carboxylat (công thức 8-5, 0,175 g, 0,488 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,149 ml, 2,441 mmol) và kali hydroxit (0,137 g, 2,441 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 822 (0,050 g, 28,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, 2 H, J = 7,4 Hz), 7,32 - 7,28 (m, 2 H), 7,21 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 3,82 (s, 2 H), 2,72 - 2,67 (m, 4 H), 2,19 - 1,96 (m, 3 H), 1,83

- 1,67 (m, 6 H), 1,48 - 1,45 (m, 5 H), 1,03 (s, 6 H); LRMS (ES) m/z 360,2 (M^++1).

Ví dụ 252: Tổng hợp hợp chất 823 (2-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 2-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)axetat

Axit 4-(2-metoxy-2-oxoetyl)benzoic (công thức 8-4, 0,150 g, 0,772 mmol), (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,186 g, 0,772 mmol), EDCI (0,296 g, 1,545 mmol), HOBt (0,237 g, 1,545 mmol) và DIPEA (0,684 ml, 3,862 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,133 g, 45,3%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 823

Metyl 2-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)axetat (công thức 8-5, 0,133 g, 0,350 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,107 ml, 1,748 mmol) và kali hydroxit (0,098 g, 1,748 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 823 (0,015 g, 11,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,30 (t, 3 H, J = 7,5 Hz), 7,25 - 7,21 (m, 5 H), 4,44 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 3,84 - 3,75 (m, 2 H), 3,51 (d, 1 H, J = 11,2 Hz), 3,23 (m, 2 H), 2,95 - 2,88 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H),

1,11 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 382,2 (M^++1).

Ví dụ 253: Tổng hợp hợp chất 824 (3-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)-N-hydroxypropanamit)

Bước 1: Tổng hợp metyl 3-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)propanoat

Axit 4-(3-metoxy-3-oxopropyl)benzoic (công thức 8-4, 0,150 g, 0,724 mmol), (2S,6R)-1-benzyl-2,6-dimetylpiperazin (0,174 g, 0,724 mmol), EDCI (0,278 g, 1,448 mmol), HOBt (0,222 g, 1,448 mmol) và DIPEA (0,641 ml, 3,620 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm đã cô được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, cột 4 g; etyl axetat/hexan = 0-50%) và được cô để thu được hợp chất mong muốn (0,089 g, 31,2%) dưới dạng chất rắn trong suốt.

Bước 2: Tổng hợp hợp chất 824

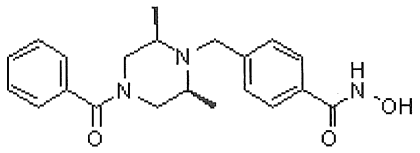
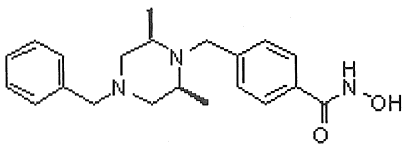
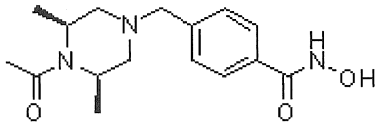
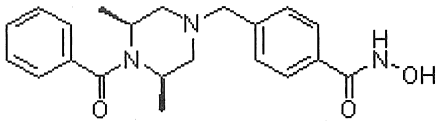
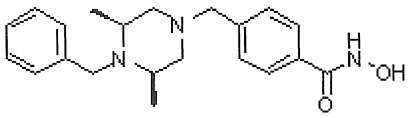
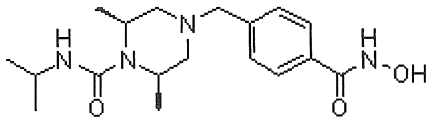
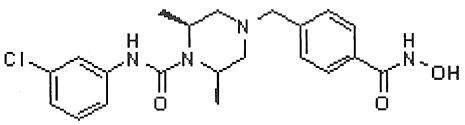
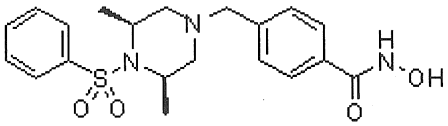
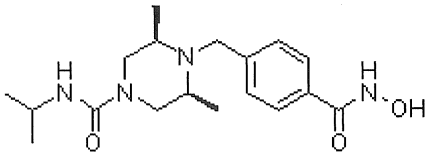
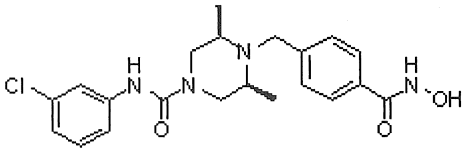
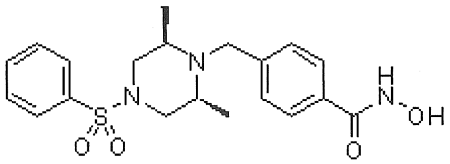
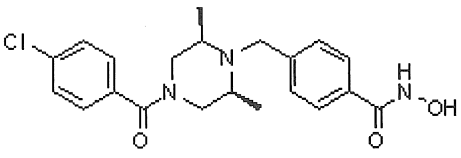
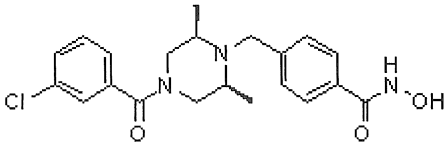
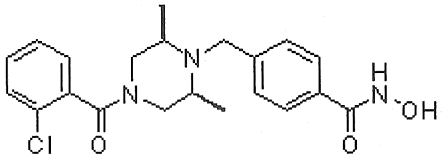
Metyl 3-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)propanoat (công thức 8-5, 0,089 g, 0,226 mmol), hydroxylamin (50,00% trong dung dịch nước, 0,069 ml, 1,128 mmol) và kali hydroxit (0,063 g, 1,128 mmol) được hòa tan trong metanol (1 ml)/tetrahydrofuran (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (20 ml) được bổ sung vào sản phẩm đã cô rồi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất 824 (0,052 g, 58,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

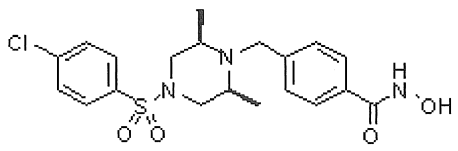
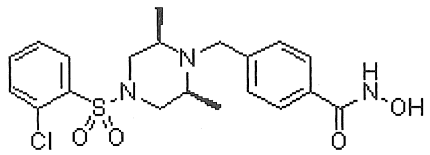
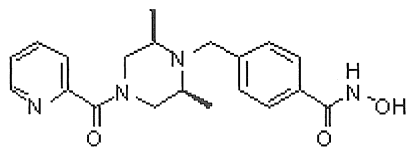
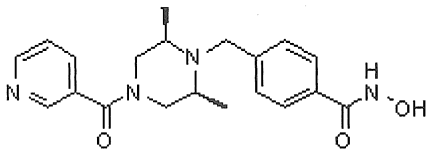
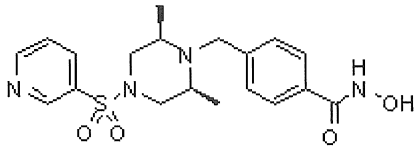
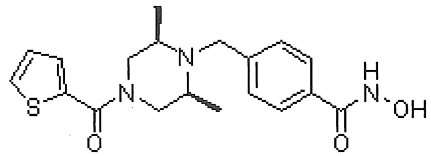
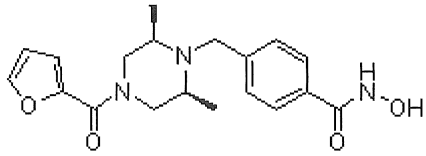
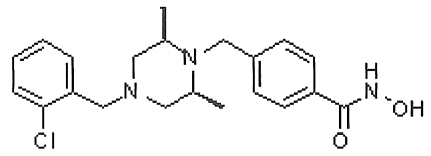
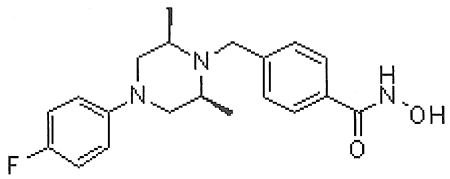
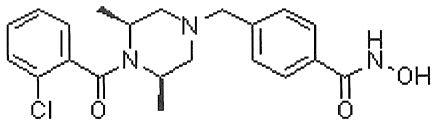
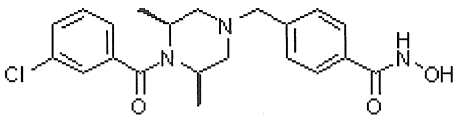
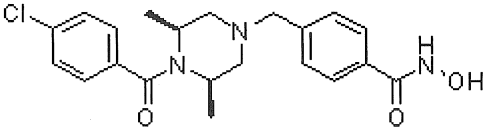
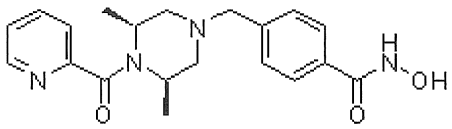
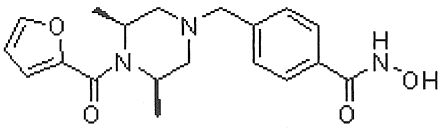
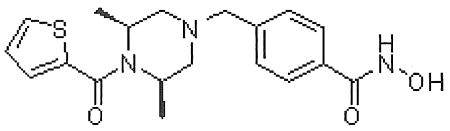
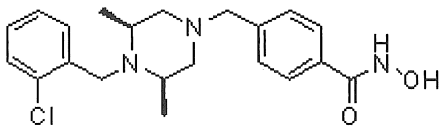
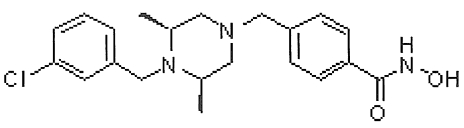
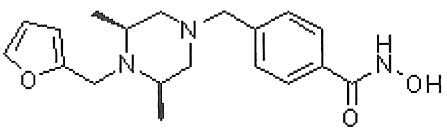
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, 2 H, J = 7,4 Hz), 7,30 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,24 (t, 3 H, J = 8,6 Hz), 7,26 - 7,22 (m, 3 H), 7,18 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 4,44 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 3,85 - 3,76 (m, 2 H), 3,53 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 2,92 - 2,87 (m, 3 H),

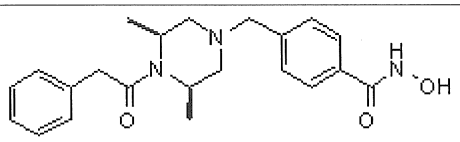
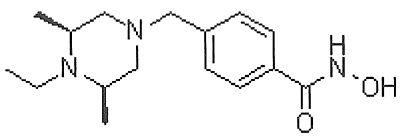
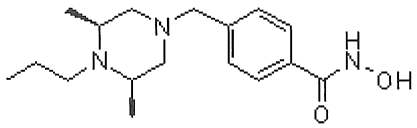
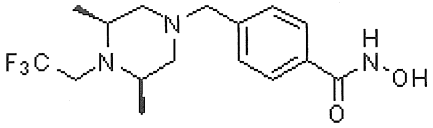
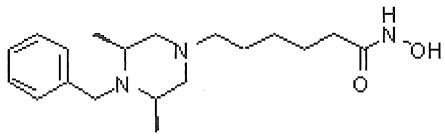
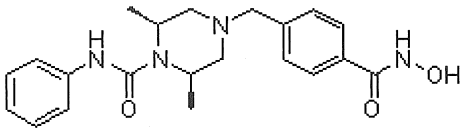
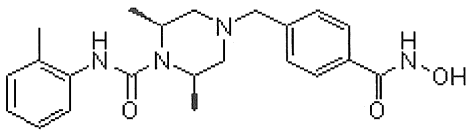
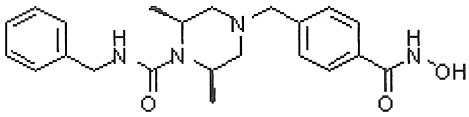
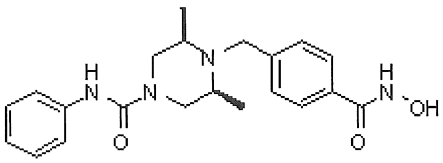
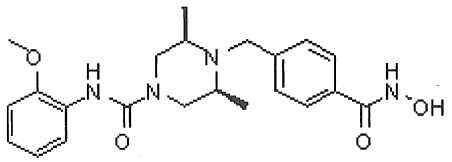
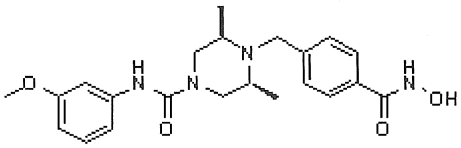
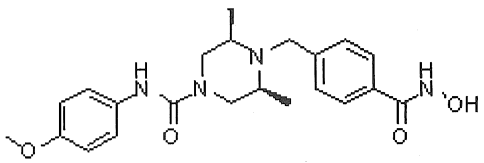
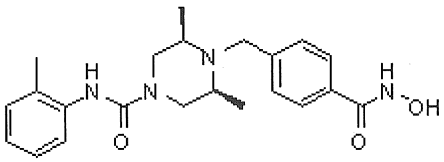
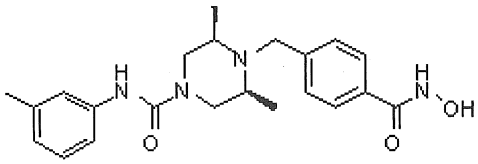
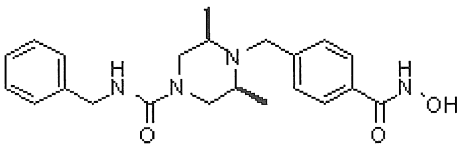
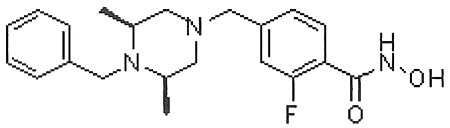
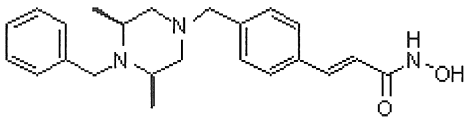
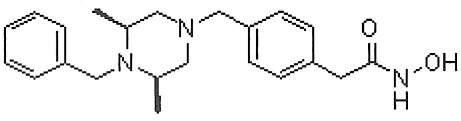
2,69 (m, 2 H), 2,53 (m, 1 H), 2,30 (m, 2 H), 1,11 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H); LRMS (ES) m/z 396,2 (M^++1).

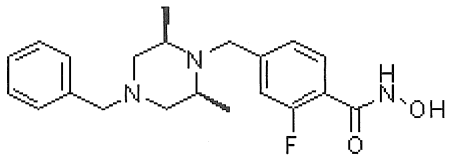
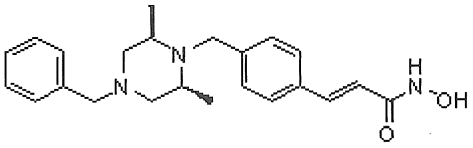
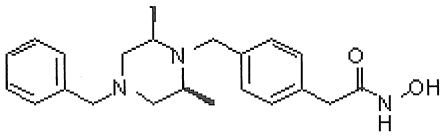
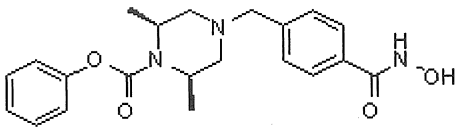
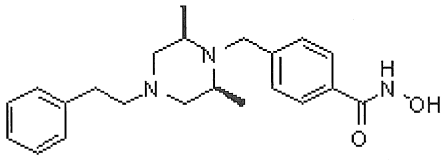
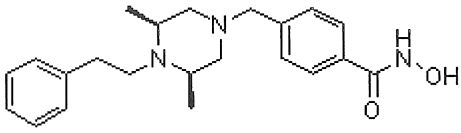
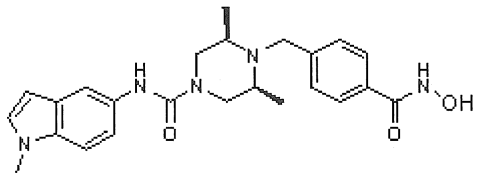
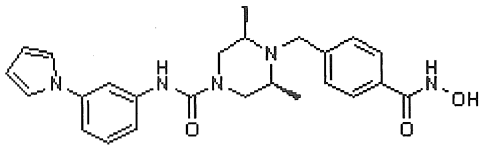
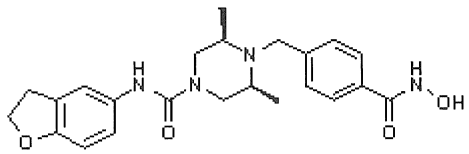
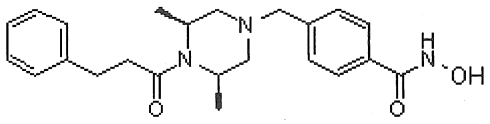
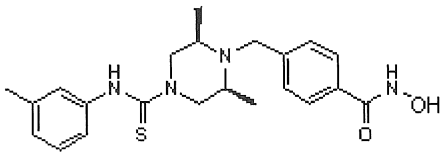
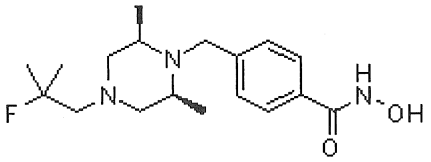
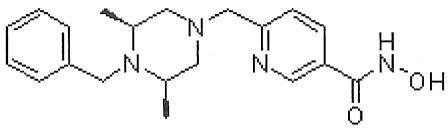
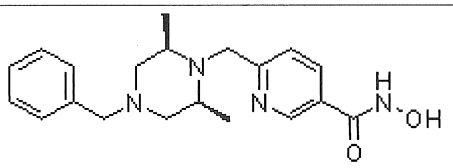
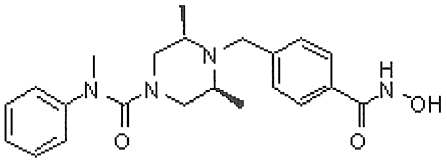
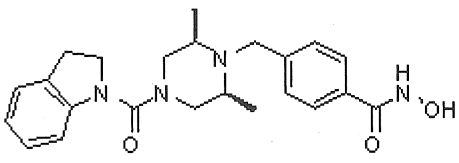
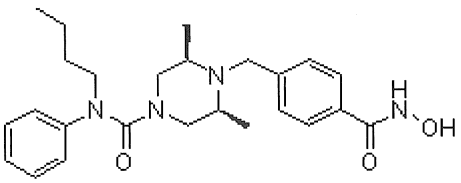
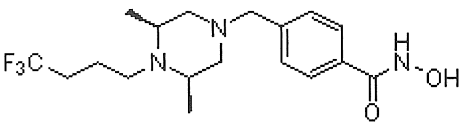
Công thức cấu tạo của các hợp chất 080-824 được điều chế như đã mô tả ở trên được trình bày trên bảng 16 dưới đây.

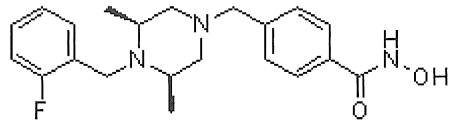
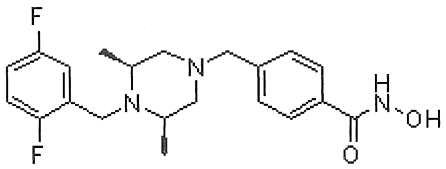
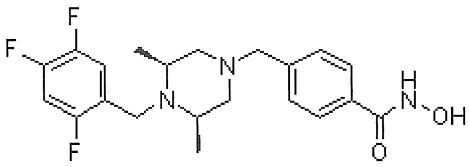
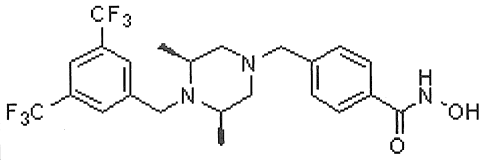
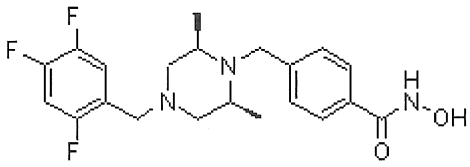
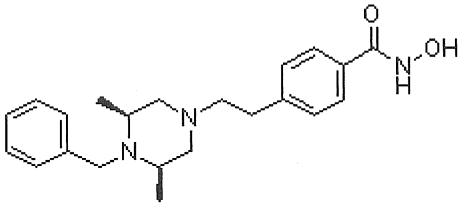
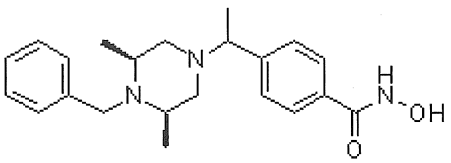
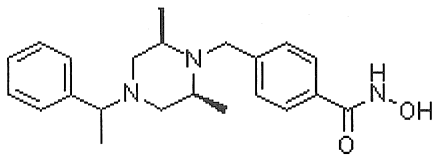
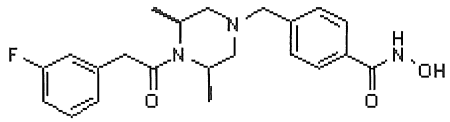
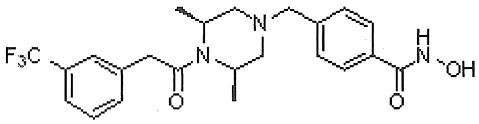
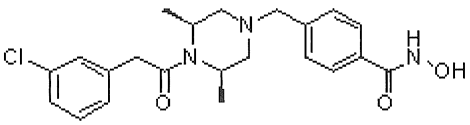
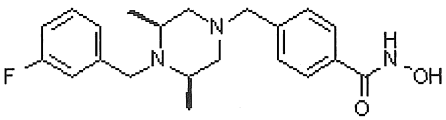
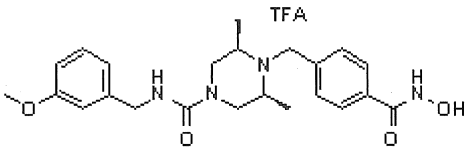
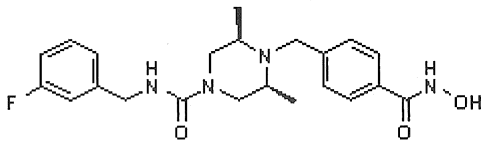
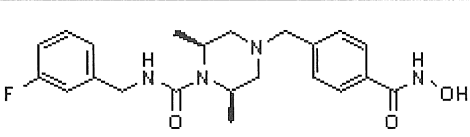
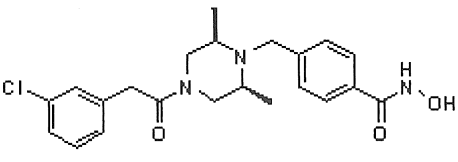
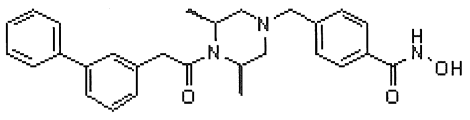
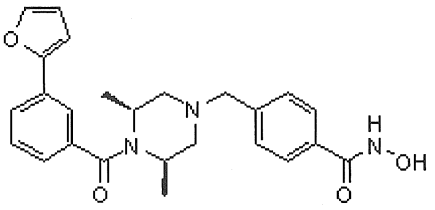
Bảng 16. Công thức cấu tạo của các hợp chất dẫn xuất dimetylpiperazin

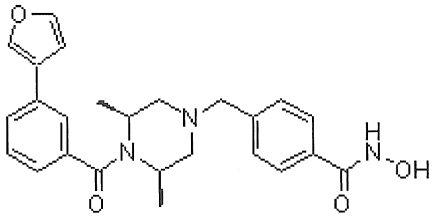
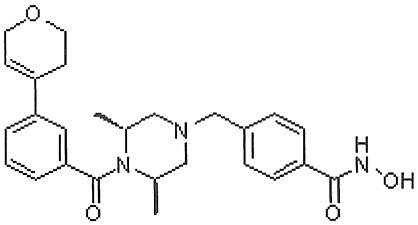
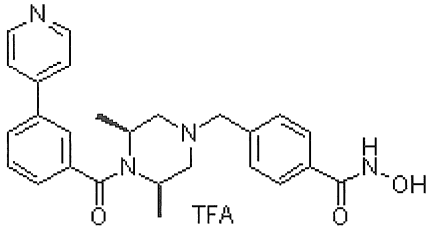
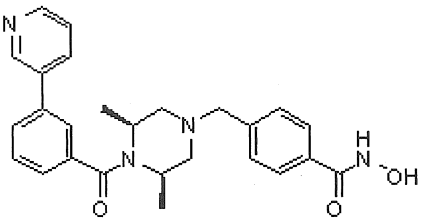
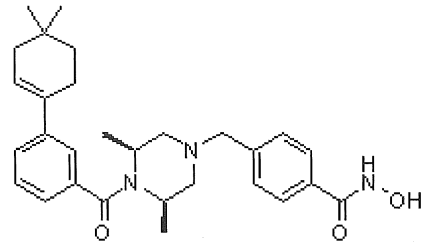
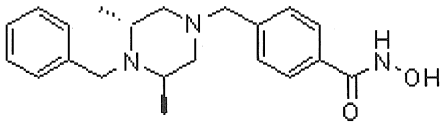
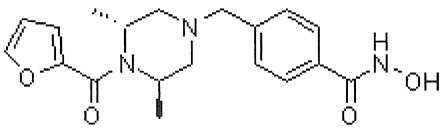
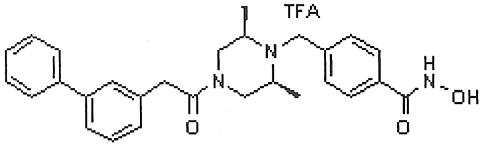
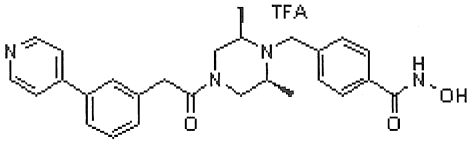
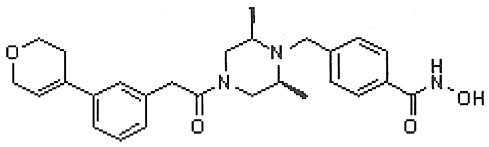
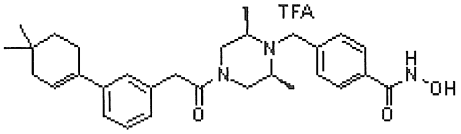
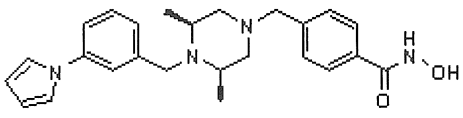
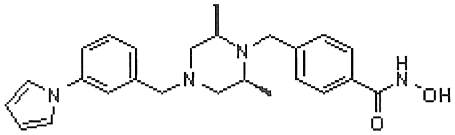
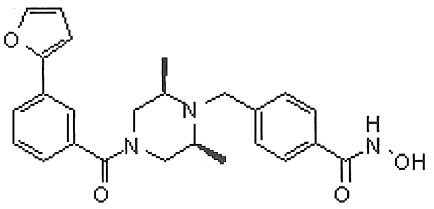
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
080		081	
082		083	
084		098	
099		100	
103		104	
105		106	
107		108	

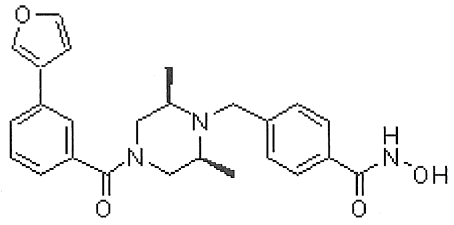
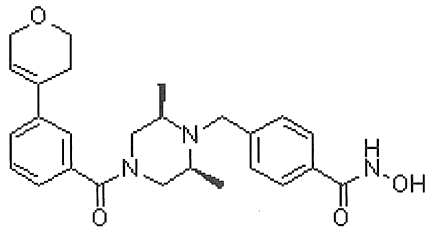
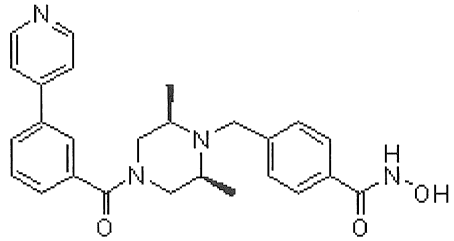
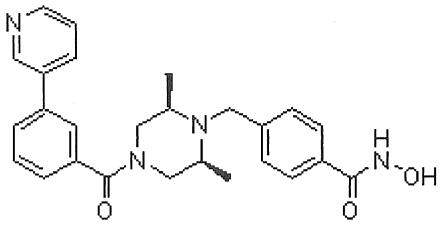
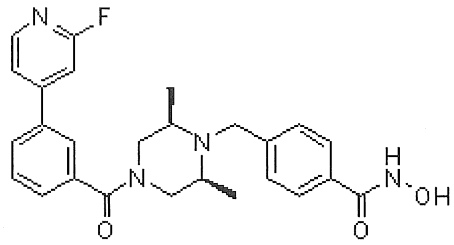
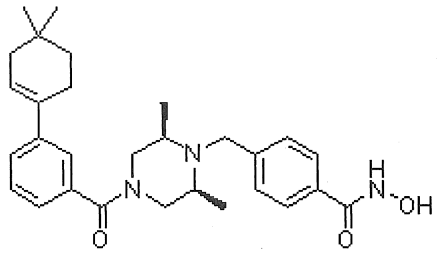
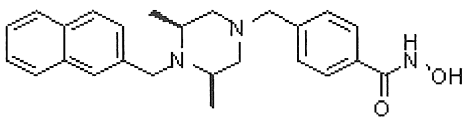
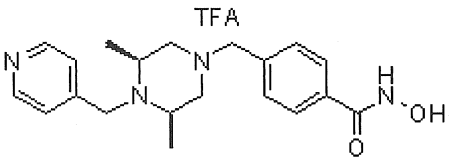
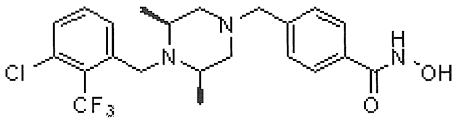
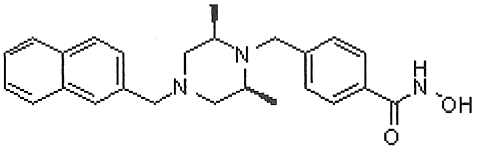
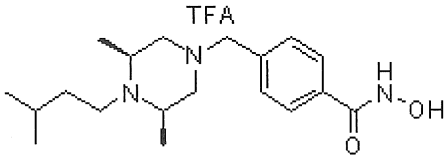
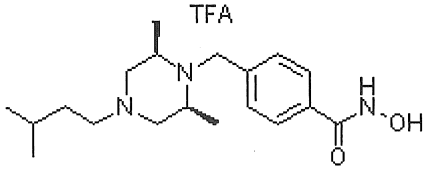
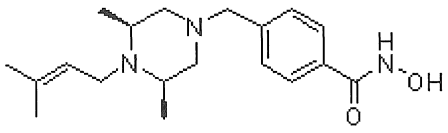
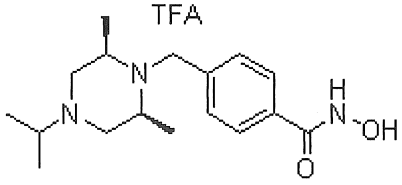
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
109		110	
111		112	
113		114	
115		118	
119		120	
121		122	
123		125	
126		127	
128		145	

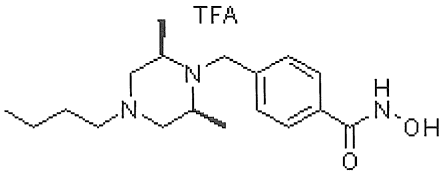
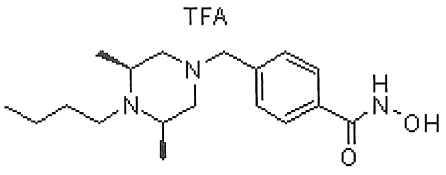
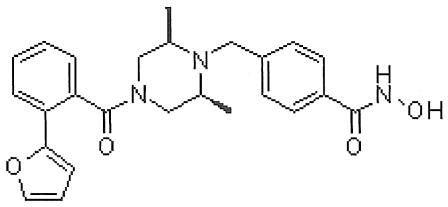
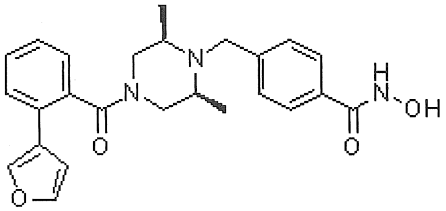
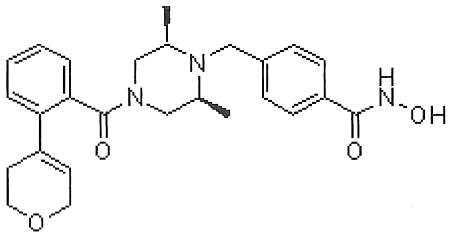
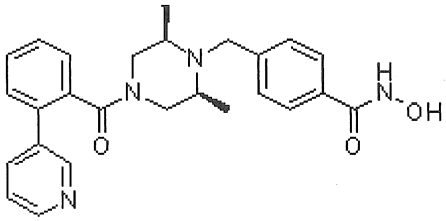
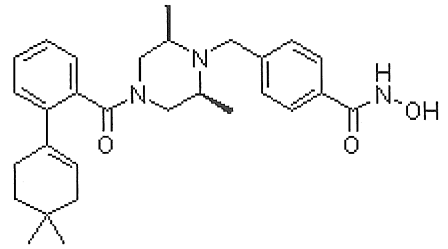
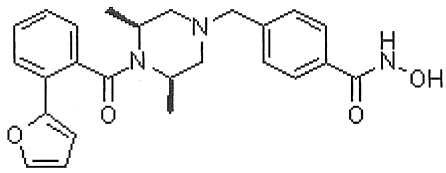
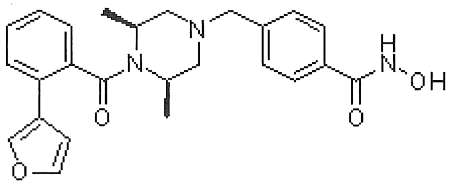
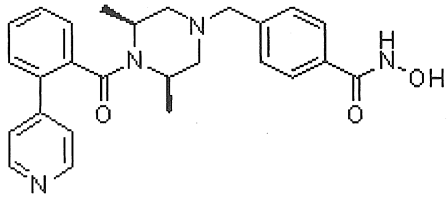
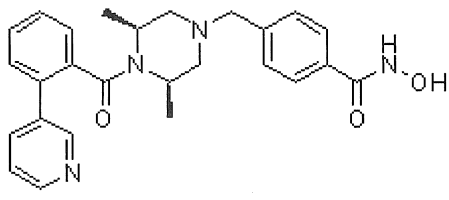
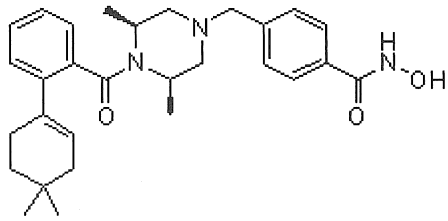
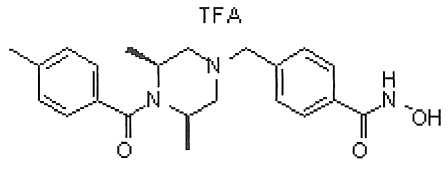
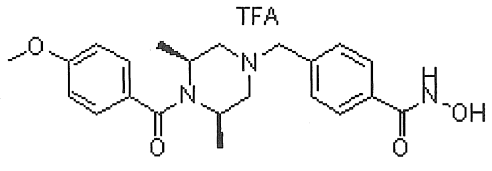
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
146		147	
148		149	
154		159	
160		161	
162		163	
164		165	
166		167	
168		171	
172		173	

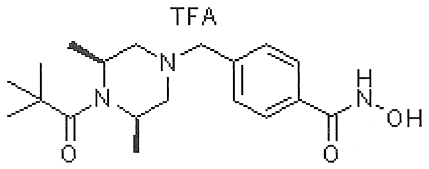
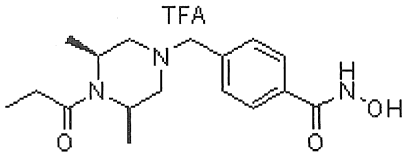
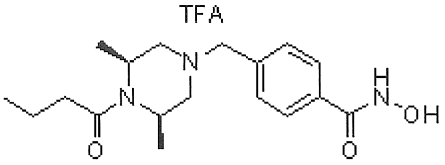
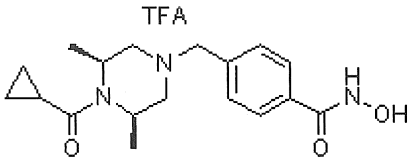
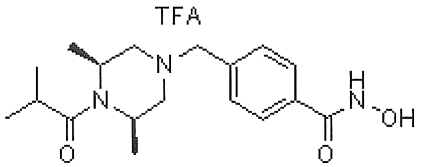
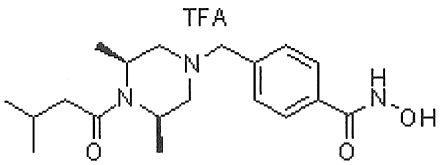
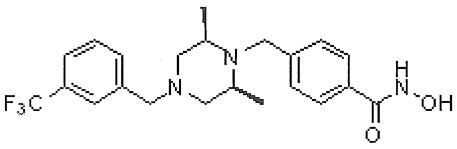
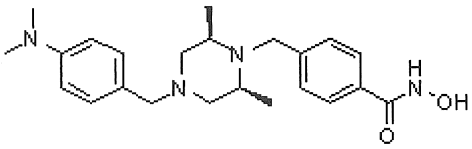
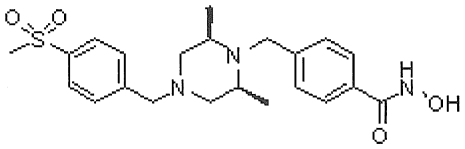
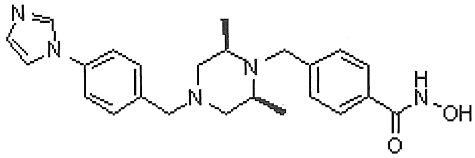
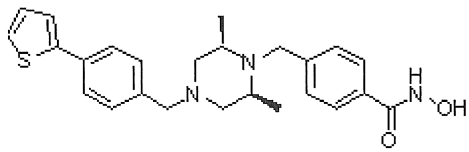
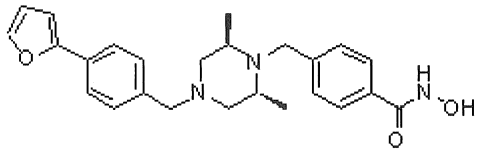
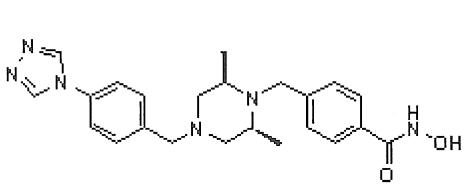
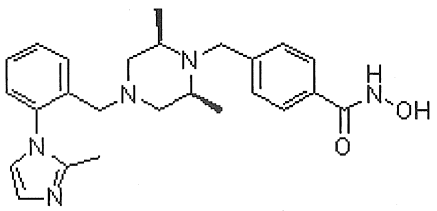
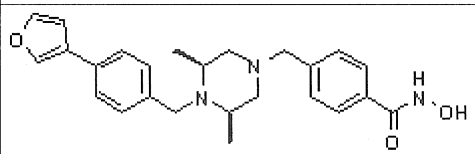
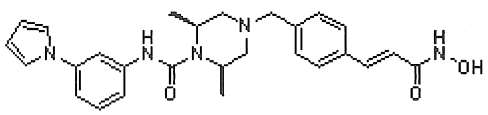
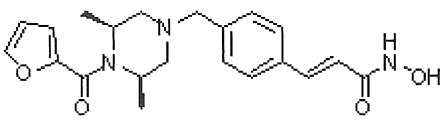
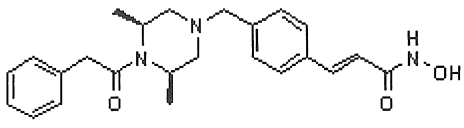
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
174		175	
176		177	
183		184	
185		186	
187		188	
189		193	
194		195	
196		197	
198		204	

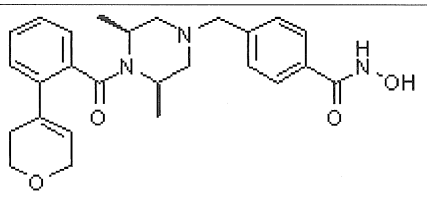
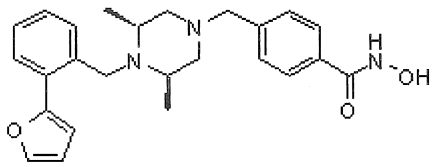
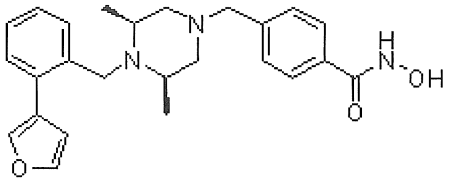
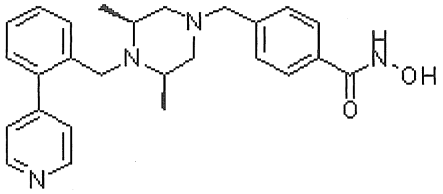
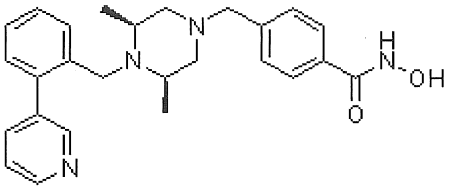
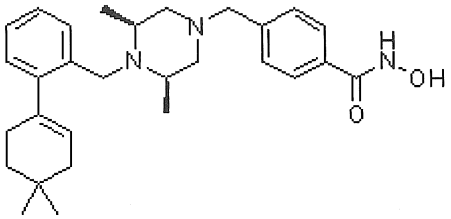
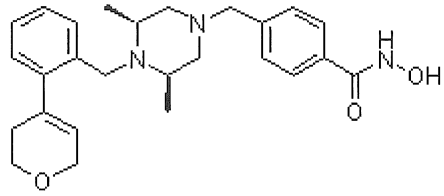
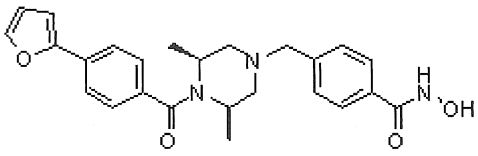
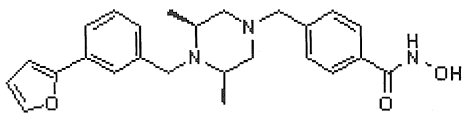
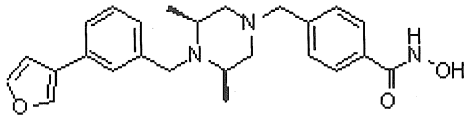
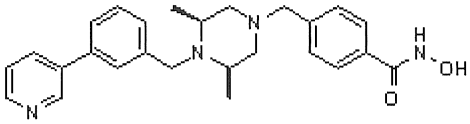
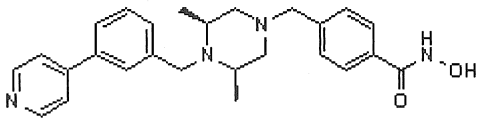
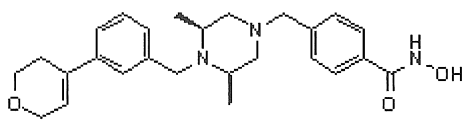
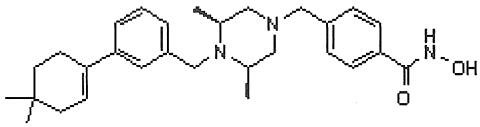
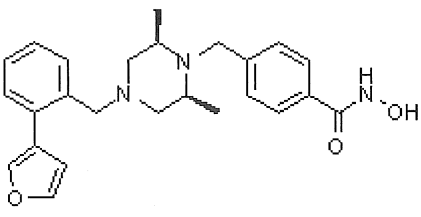
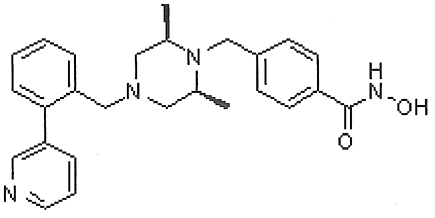
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
211		212	
213		214	
215		218	
219		220	
222		223	
224		225	
230		231	
232		233	
234		242	

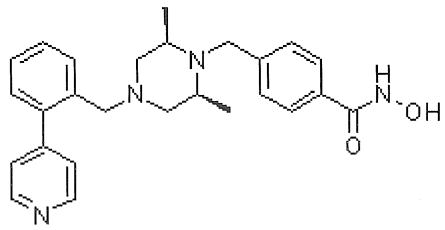
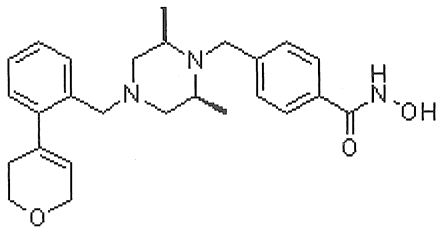
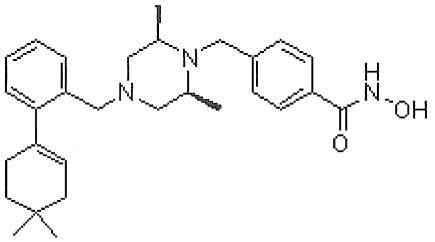
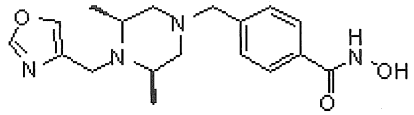
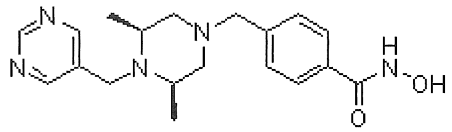
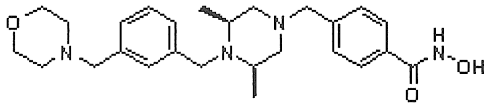
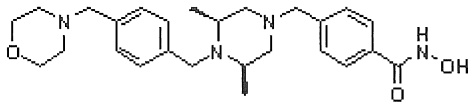
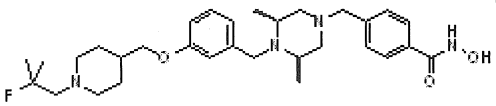
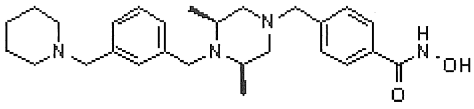
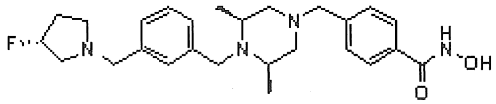
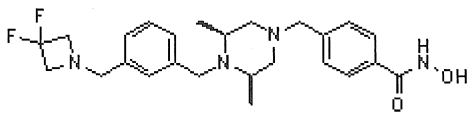
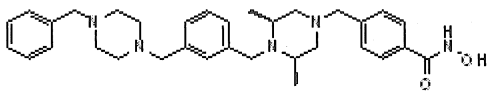
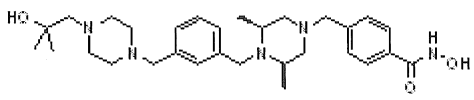
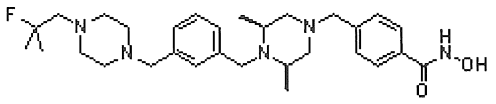
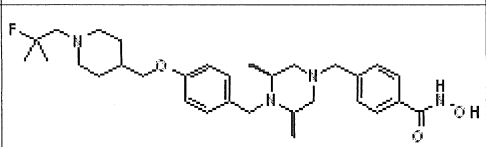
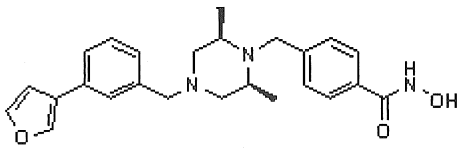
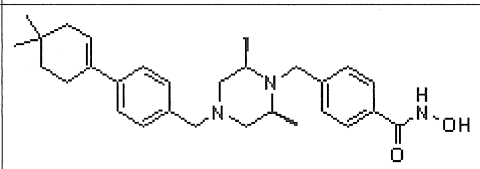
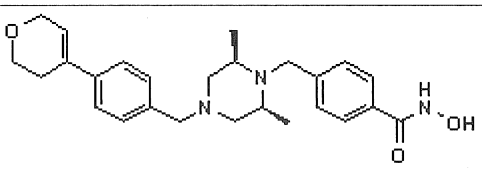
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		255	
256		257	

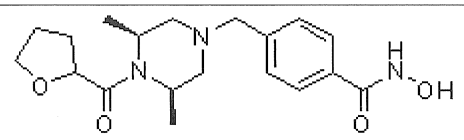
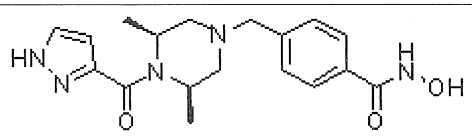
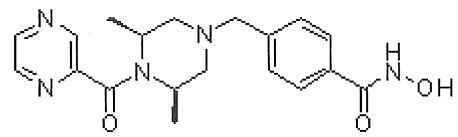
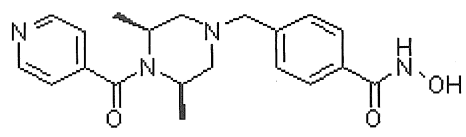
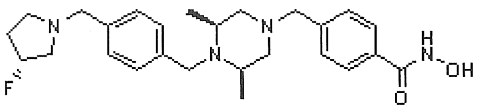
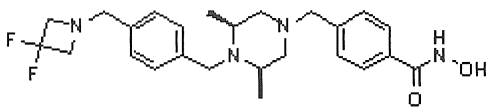
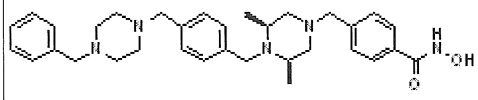
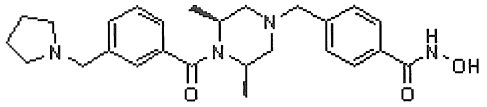
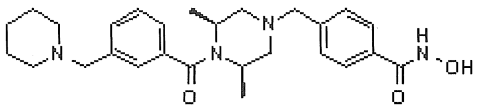
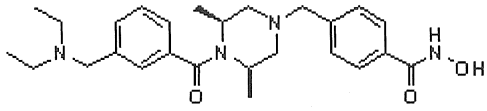
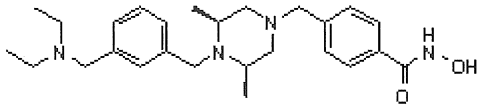
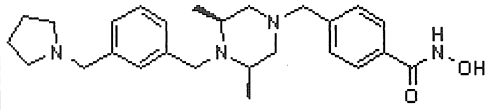
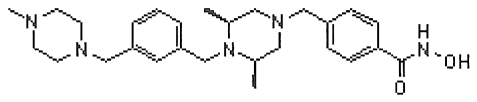
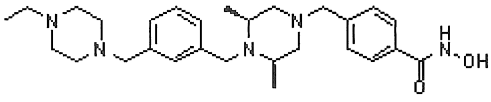
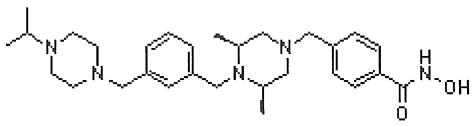
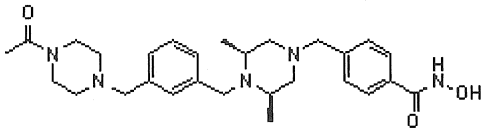
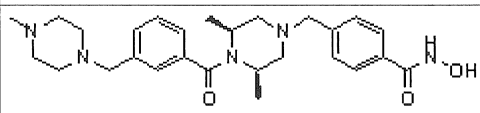
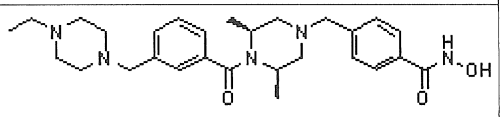
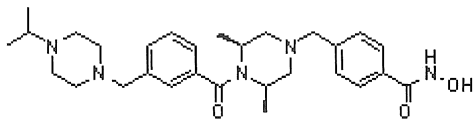
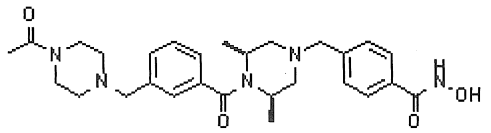
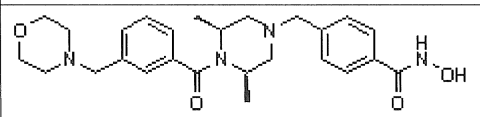
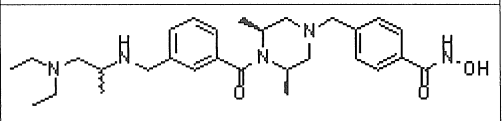
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
258		259	
260		261	
262		263	
265		266	
267		268	
270		271	
272		273	

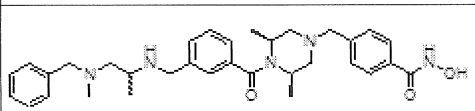
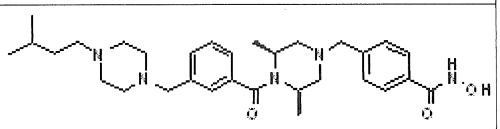
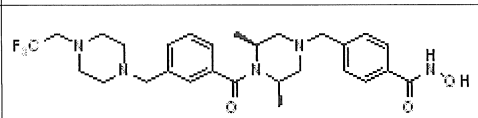
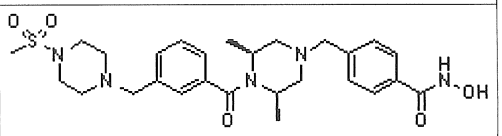
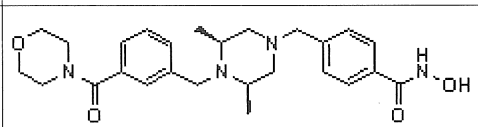
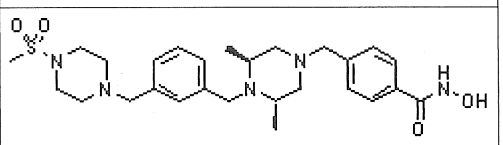
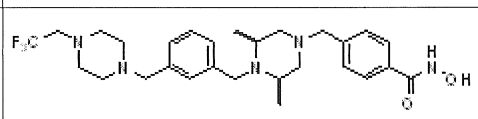
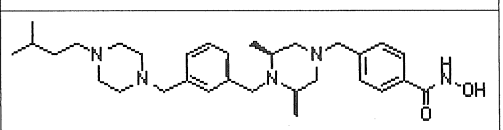
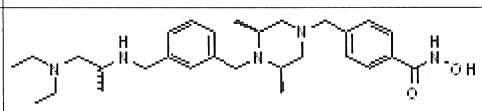
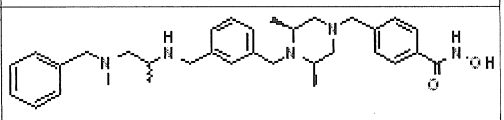
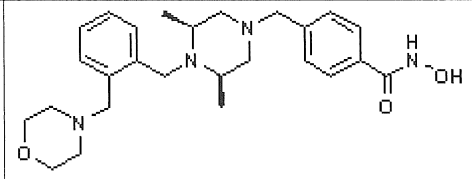
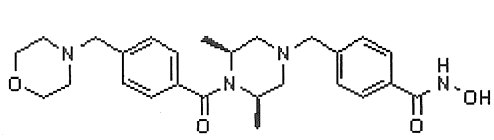
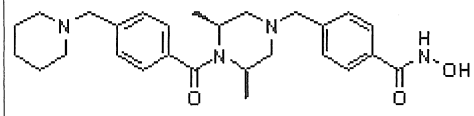
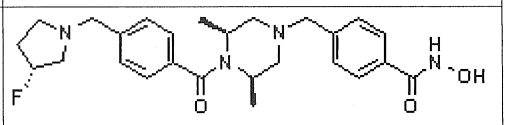
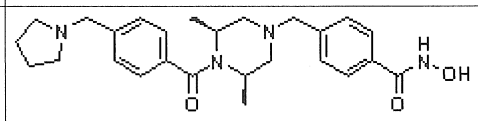
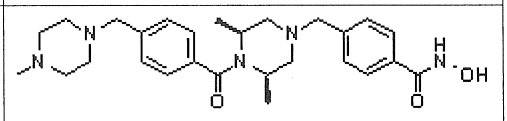
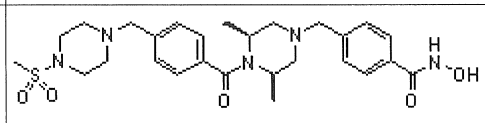
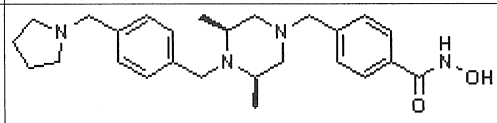
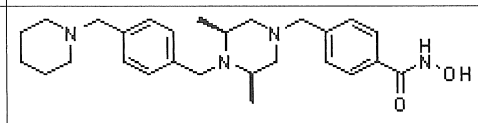
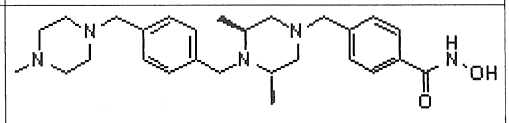
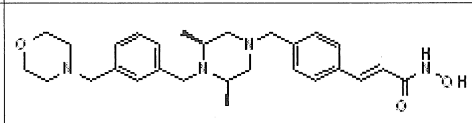
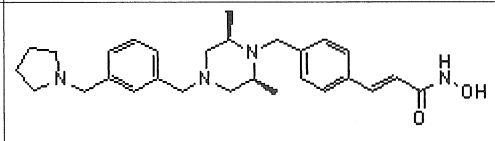
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
274		275	
276		277	
278		279	
280		283	
284		285	
286		288	
290		291	

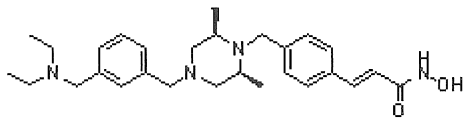
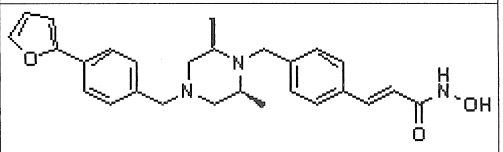
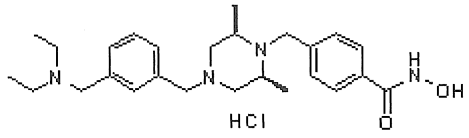
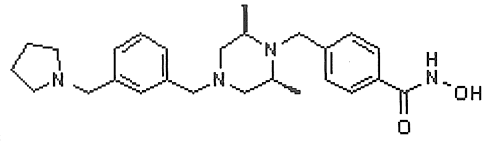
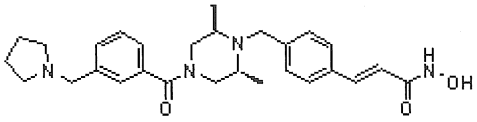
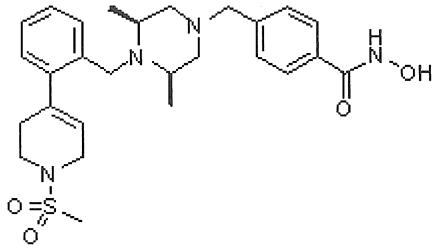
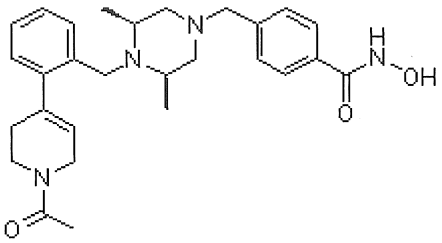
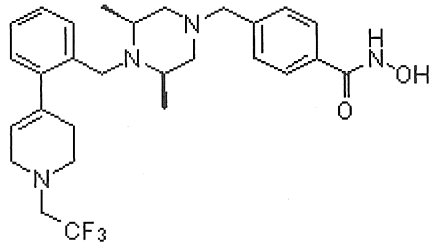
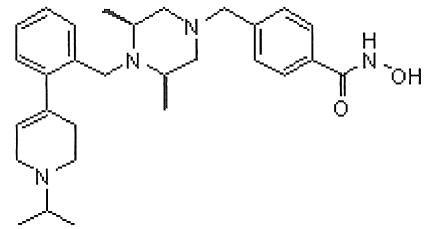
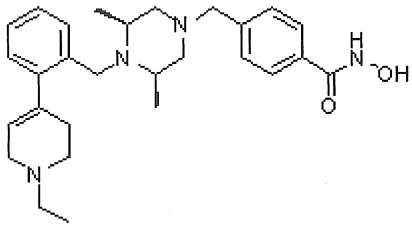
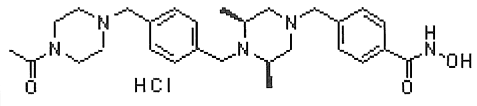
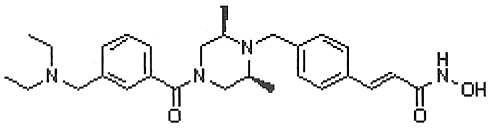
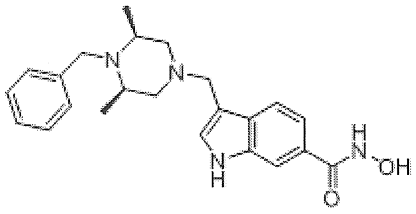
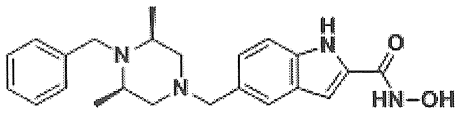
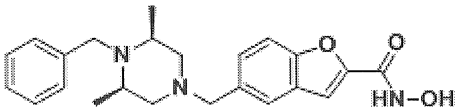
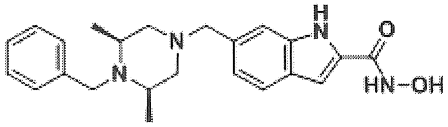
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
292		293	
294		295	
296		297	
298		299	
300		301	
302		303	
304		305	
309		321	
322		323	

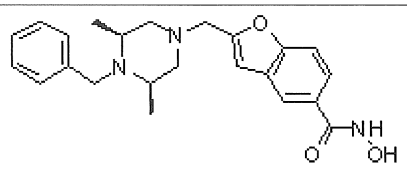
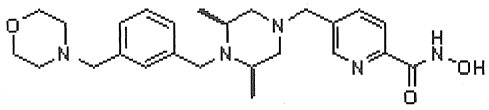
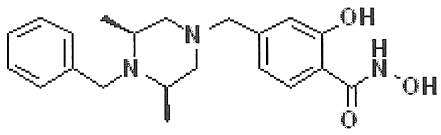
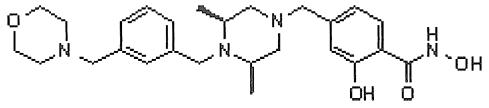
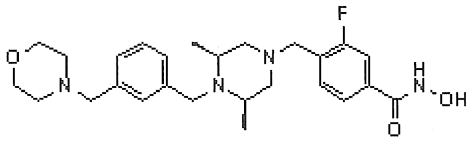
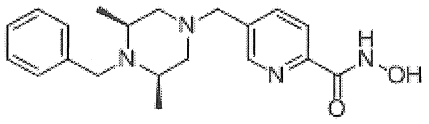
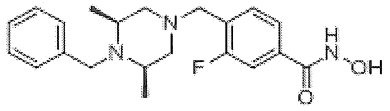
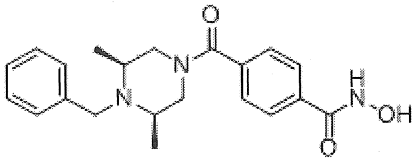
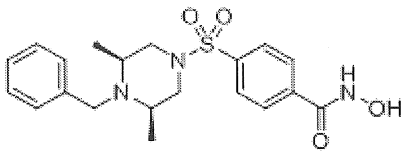
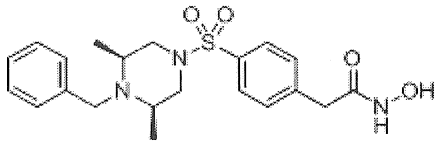
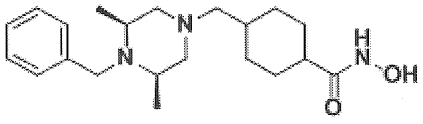
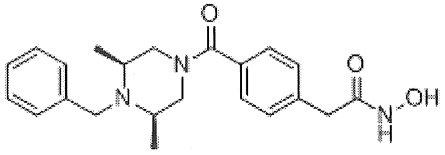
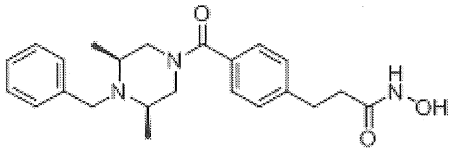
Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
326		327	
328		329	
330		331	
332		340	
342		343	
344		345	
346		347	
348		349	

Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
350		351	
352		354	
355		356	
376		380	
382		383	
384		385	
386		387	
388		396	
400		401	

Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
402		403	
404		405	
411		412	
413		423	
424		425	
426		427	
428		429	
430		431	
432		433	
434		435	
439		440	

Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
441		442	
443		444	
446		452	
453		454	
455		456	
457		458	
459		460	
461		462	
463		466	
467		468	
472		475	

Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
476		477	
478		479	
480		481	
482		483	
484		485	
486		487	
520		569	
571		573	

Hợp chất	Công thức	Hợp chất	Công thức
574		609	
652		653	
696		812	
813		814	
818		820	
822		823	
824			

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym HDAC (*in vitro* - trong ống nghiệm)

Để xác định độ chọn lọc HDAC6 của hợp chất của công thức I theo sáng chế bằng thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym HDAC1 và HDAC6, thử nghiệm đã được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất thông thường làm đối chứng.

Hoạt tính enzym HDAC được đo bằng cách sử dụng bộ kit phát hiện thuốc bằng phương pháp huỳnh quang HDAC (HDAC Fluorimetric Drug Discovery Kit) (BML-AK511, 516, Enzo Life Science). Để kiểm tra hoạt tính enzym HDAC1, HDAC1 tái tổ hợp của người (BML-SE456) đã được sử dụng làm nguồn enzym, và Flour de Lys® - SIRT1 (BNL-KI177) được sử dụng làm cơ chất. Dung dịch pha loãng 5 lần của hợp chất đã được tra vào đĩa 96 giếng, rồi tiếp đó 0,3 µg enzym và 10 µM cơ chất được bổ sung vào mỗi giếng của đĩa và cho phản ứng ở 30℃ trong 60 phút. Tiếp đó, *Fluor de Lys®* Developer II (BML-KI176) được bổ sung vào và cho phép hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, sau đó trị số huỳnh quang (Ex 360, EM 460) được đo bằng cách sử dụng máy đọc nhiều đĩa (Flexstation 3, thiết bị phân tử). Enzym HDAC6 đã được kiểm tra bằng cách sử dụng HDAC6 tái tổ hợp của người (382180) (Calbiochem) theo quy trình giống như phương pháp kiểm tra hoạt tính enzym HDAC1. Dựa vào trị số thu được, mỗi trị số IC_{50} (nồng độ ức chế 50%) được tính toán bằng cách sử dụng chương trình GraphPad Prism 4.0.

Bảng 17. Kết quả thử nghiệm ức chế hoạt tính enzym HDAC

Hợp chất	**HDAC1 (µM)**	**HDAC6 (µM)**	**Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)**
080	6,6	0,179	37
081	11,2	0,144	78
082	12,5	0,034	369
083	2,0	0,010	201
084	11,9	0,023	517
098	>10	0,075	>133
099	12,4	0,242	51
100	>10	0,095	>105
103	2,6	0,173	15
104	0,7	0,082	9
105	1,6	0,060	27
106	7,3	0,119	61

Hợp chất	HDAC1 (μM)	HDAC6 (μM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
107	8,3	0,103	81
108	13,1	0,166	79
109	5,1	0,075	67
110	5,0	0,085	59
111	>10	0,461	>22
112	>10	0,154	>65
113	2,8	0,104	27
114	2,4	0,185	13
115	3,2	0,181	18
118	5,5	0,113	48
119	8,2	0,309	26
120	5,5	0,018	304
121	11,8	0,029	407
122	3,6	0,005	717
123	15,5	0,006	2584
125	>10	0,003	>3333
126	6,1	0,004	1525
127	>10	0,011	>909
128	11,1	0,002	5540
145	17,1	0,033	519
146	6,0	0,019	314
147	>10	0,111	>90
148	15,4	0,117	132
149	>10	0,080	>125
154	8,4	0,193	44
159	3,6	0,033	109
160	8,8	0,050	177

Hợp chất	HDAC1 (µM)	HDAC6 (µM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
161	2,9	0,016	182
162	0,4	0,079	5
163	1,1	0,497	2
164	0,5	0,135	4
165	1,4	0,560	2
166	4,3	0,452	10
167	0,8	0,077	10
168	2,2	0,316	7
171	ND	0,039	>256
172	1,3	0,038	35
173	7,2	0,085	85
174	>10	0,097	>103
175	6,1	0,068	90
176	ND	0,429	>23
177	5,8	0,031	186
183	>10	0,500	>20
184	ND	0,249	>40
185	0,8	0,249	3
186	0,3	0,005	65
187	1,1	0,239	5
188	13,6	0,191	71
189	3,0	0,303	10
193	16,3	0,271	60
194	24,8	0,082	303
195	22,4	0,410	55
196	14,4	0,148	97
197	2,1	0,177	12

Hợp chất	HDAC1 (μM)	HDAC6 (μM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
198	12,2	0,241	51
204	>10	0,807	>12
211	>10	0,065	>154
212	>10	0,358	>28
213	>10	0,349	>29
214	>10	0,165	>61
215	>10	0,523	2
218	11,1	0,749	15
219	>10	0,170	>59
220	15,9	1,231	13
222	1,6	0,100	16
223	0,9	0,118	8
224	1,7	0,120	14
225	1,9	0,052	36
230	2,4	0,687	3
231	1,5	0,763	2
232	7,9	0,286	28
233	16,9	1,476	11
234	8,9	0,512	17
242	2,4	0,098	24
243	3,0	0,074	40
244	3,4	0,097	35
245	3,6	0,116	31
246	3,4	0,129	26
247	13,3	0,441	30
248	8,5	0,089	96
249	15,6	0,120	130

Hợp chất	HDAC1 (µM)	HDAC6 (µM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
250	9,5	0,168	57
251	13,7	0,242	57
252	17,5	0,221	79
253	22,6	1,535	15
255	8,5	0,024	354
256	4,6	0,303	15
257	1,6	0,255	6
258	1,7	0,258	7
259	2,5	0,400	6
260	1,7	0,529	3
261	2,0	0,577	3
262	2,4	0,727	3
263	6,8	>1,000	<7
265	6,2	0,074	84
266	19,1	0,282	68
267	14,2	0,188	75
268	2,8	1,267	2
270	>10	2,217	>5
271	12,5	>1,000	<13
272	12,2	0,182	67
273	13,7	0,441	31
274	13,5	0,378	36
275	>10	0,475	>21
276	12,3	0,337	36
277	10,4	0,455	23
278	14,4	0,911	16
279	>10	0,769	>13

Hợp chất	HDAC1 (μM)	HDAC6 (μM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
280	17,7	0,388	46
283	3,5	0,023	154
284	5,7	0,068	84
285	7,0	0,093	75
286	13,1	0,161	81
288	10,7	0,326	33
290	3,8	0,079	48
291	1,3	0,055	24
292	5,6	0,074	76
293	5,8	0,131	44
294	8,2	0,220	37
295	5,7	0,079	72
296	6,9	0,204	34
297	5,6	0,090	62
298	5,5	0,369	15
299	1,2	0,243	5
300	3,7	0,530	7
301	2,8	0,253	11
302	3,6	1,126	3
303	2,9	1,106	3
304	2,3	0,280	8
305	5,6	0,032	174
309	1,6	0,073	21
321	1,1	0,125	8
322	1,1	0,175	6
323	>10	0,921	>11
326	>10	0,058	>172

Hợp chất	HDAC1 (μM)	HDAC6 (μM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
327	>10	0,235	>43
328	18,7	0,102	183
329	14,6	0,052	280
330	18,0	0,024	749
331	ND	0,731	13
332	21,9	0,106	207
340	1,6	0,606	3
342	8,7	0,019	456
343	8,8	0,027	328
344	5,8	0,012	481
345	5,5	0,016	341
346	8,3	0,025	332
347	>10	0,408	>25
348	4,7	0,843	6
349	5,0	0,005	1000
350	3,3	0,194	17
351	5,1	0,351	15
352	13,8	1,059	>13
354	>10	0,005	>2000
355	21,0	1,060	20
356	12,3	0,022	558
376	>10	0,084	>119
380	>10	0,162	>62
382	>10	0,083	>120
383	>10	0,098	>102
384	>10	0,106	>94
385	>10	0,189	>53

Hợp chất	HDAC1 (μM)	HDAC6 (μM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
386	>10	0,130	>77
387	>10	0,085	>118
388	9,0	0,083	109
396	1,7	0,406	4
400	11,3	2,822	4
401	2,0	0,301	7
402	5,2	0,161	32
403	3,2	0,061	53
404	5,5	0,182	30
405	4,3	0,248	17
411	4,3	0,008	538
412	1,1	0,032	36
413	>10	0,013	>769
423	1,0	0,046	22
424	1,2	0,043	27
425	1,5	0,086	17
426	5,0	0,142	35
427	6,0	0,152	40
428	4,7	0,117	41
429	4,4	0,100	44
430	4,5	0,082	55
431	13,4	0,022	611
432	3,4	0,042	81
433	3,5	0,049	71
434	3,7	0,060	61
435	5,1	0,090	57
439	10,9	0,104	105

Hợp chất	HDAC1 (µM)	HDAC6 (µM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
440	5,6	0,078	71
441	5,4	0,035	154
442	7,8	0,120	65
443	9,6	0,141	68
444	8,5	0,058	146
446	3,8	0,114	33
452	9,1	0,065	140
453	11,9	0,077	154
454	ND	0,044	>237
455	9,6	0,103	93
456	11,1	0,144	77
457	0,3	0,146	2
458	6,1	0,286	21
459	3,8	0,149	25
460	4,4	0,219	20
461	4,2	0,238	18
462	3,2	0,264	12
463	4,7	0,256	18
466	0,7	0,019	35
467	>10	0,049	204
468	20	0,029	690
472	0,2	0,055	3
475	0,8	0,114	7
476	0,9	0,142	6
477	2,7	0,253	11
478	6,57	0,64	10
479	5,3	0,433	12

Hợp chất	HDAC1 (µM)	HDAC6 (µM)	Độ chọn lọc HDAC6 (số lần gấp)
480	1,0	0,467	2
481	16,2	0,106	153
482	12,5	0,103	121
483	17,1	0,103	166
484	19,6	0,130	151
485	14,7	0,145	101
486	>10	0,126	>79
487	1,1	0,296	4
520	>10	0,86	>11
569	>10	0,84	82
571	10,0	0,21	48
573	>10	1,44	36
574	3,9	0,81	4
609	>10	0,754	>13,3
652	>10	0,88	>11
653	>10	0,42	>23
696	>10	0,01	>1000
812	>10	1,54	>6
813	17,2	0,01	1720
814	20,6	0,99	20
818	>10	0,87	>11
820	2,25	0,25	9
822	>10	0,28	>35
823	2,7	0,04	66
824	4,1	0,18	22

Qua kết quả trình bày trên bảng 17 trên đây có thể thấy rằng, các hợp chất axit dimetylpiperazin hydroxamic theo sáng chế đã cho thấy hoạt tính ức chế HDAC6

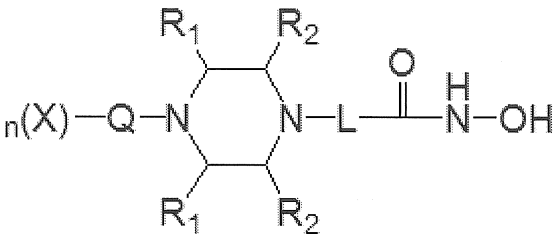
chọn lọc cao gấp 2 lần đến 5500 lần trong thử nghiệm ức chế hoạt tính HDAC1 và HDAC6.

Hợp chất có công thức I, đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng cho phòng ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính histon deaxetylaza 6.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I sau đây, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó:

Công thức I



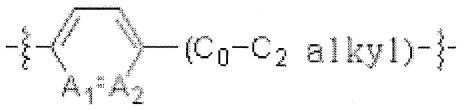
trong đó:

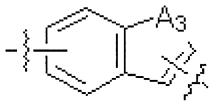
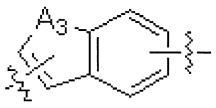
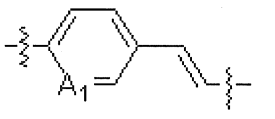
R_1 là nguyên tử hydro hoặc $-CH_3$,

R_2 là nguyên tử hydro hoặc $-CH_3$, trong đó R_2 là $-CH_3$ khi R_1 là nguyên tử hydro, và R_2 là nguyên tử hydro khi R_1 là $-CH_3$

L là $-(C_4\text{-}C_5\ \text{alkyl})-$; $-(C_1\text{-}C_3\ \text{alkyl})\text{-}L_1-$; $-C(=O)\text{-}L_1-$ hoặc $-S(=O)_2\text{-}L_1-$,

trong đó $-(C_4\text{-}C_5\ \text{alkyl})-$ và $-(C_1\text{-}C_3\ \text{alkyl})-$ có thể không được thế hoặc được thế bằng $-CH_3$,

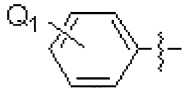
L_1 là $-(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl-;  ;

 ;  hoặc  ,

Mỗi A_1 và A_2 độc lập với nhau là -N- hoặc $-CR_3-$, với điều kiện cả A_1 và A_2 không cùng là -N-,

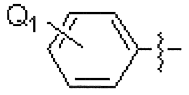
R_3 là nguyên tử hydro; -F, -Cl, -Br, -I hoặc -OH, và

A_3 là -NH- hoặc -O-,

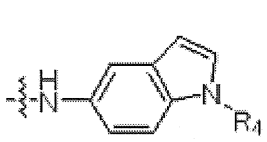
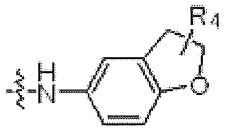
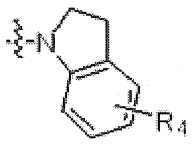
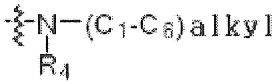
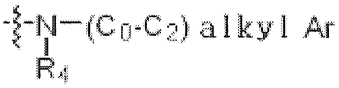
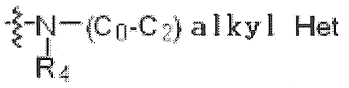
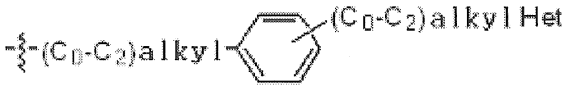
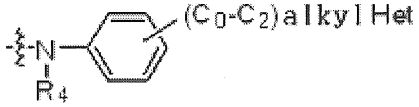
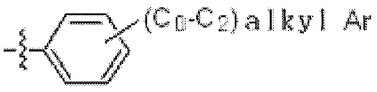
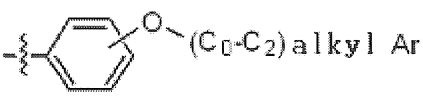
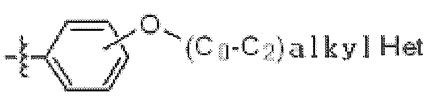
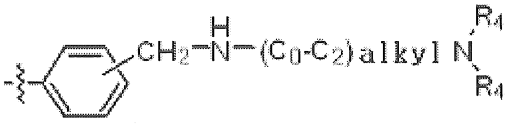
Q được chọn từ nhóm gồm: -(C_1-C_6)alkyl-; -(C_2-C_6)alkenyl-; -C(=O)-; -C(=S)-; -$S(=O)_2$- hoặc  ,

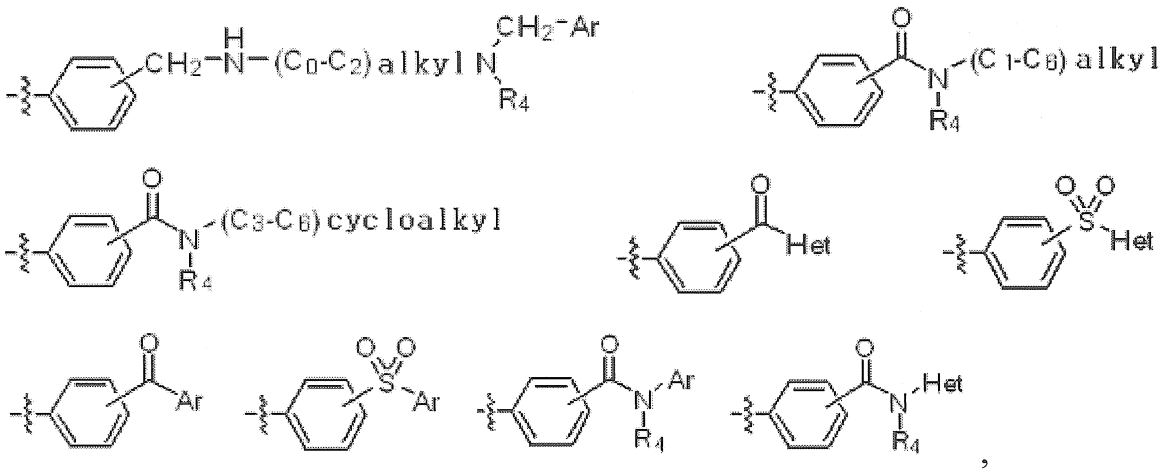
trong đó -(C_1-C_6)alkyl- và -(C_2-C_6)alkenyl- có thể không được thế hoặc được thế độc lập với nhau bằng từ 1 đến 3 nhóm $-CH_3$ hoặc nguyên tử halogen,

Q_1 là nguyên tử hydro; -F, -Cl, -Br hoặc –I,

n là số nguyên 0, 1 hoặc 2, với điều kiện n là 0 khi Q là  , n là 1 khi Q là -C(=O)-; -C(=S)- hoặc -$S(=O)_2$-, và n là 1 hoặc 2 khi Q là -(C_1-C_6)alkyl- hoặc -(C_2-C_6)alkenyl-, và

X có thể được chọn từ nhóm gồm: -C_1-C_6 alkyl; -C_3-C_6 xycloalkyl; -C_2-C_6 alkenyl; -C_3-C_6 xycloalkenyl; -(C_0-C_2 alkyl)Ar; -OAr; -(C_0-C_2 alkyl)Het; naphtyl và các nhóm sau:



trong đó R_4 là H hoặc -C_1-C_4 alkyl,

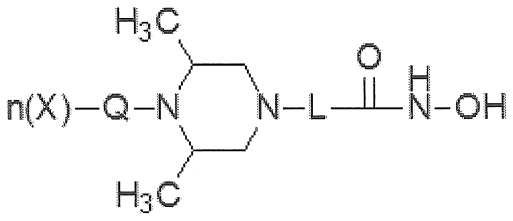
-C_0-C_2 alkyl, -C_2-C_6 alkenyl và -C_1-C_6 alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằngđược thế bằng 1 đến 2 nhóm -CH_3; từ 1 đến 3 nhóm -F, hoặc tổ hợp của chúng,

Ar là nhóm thơm đơn vòng C_6, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; -OH; -NH_2; -C_1-C_6 alkyl; -O(C_1-C_6)alkyl; -C_3-C_6 xycloalkenyl; -NH(C_1-C_6 alkyl); -N(C_1-C_3 alkyl)$_2$; -CH_2N(C_1-C_3 alkyl)$_2$; -S(=O)$_2$-(C_1-C_3 alkyl) hoặc nhóm phenyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl; -C_1-C_6 alkyl và -C_3-C_6 xycloalkenyl có thể được thế độc lập với nhau bằng 1 đến 5 nhóm -F hoặc -CH_3, và

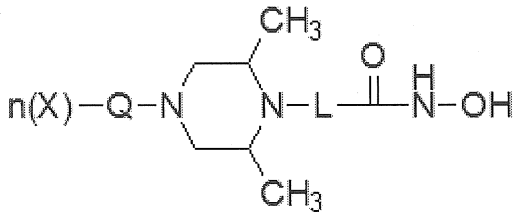
Het là nhóm dị vòng thơm hoặc vòng không thơm có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tố được chọn từ nhóm gồm: N, O và S trong khi có từ 0 đến 3 liên kết đôi, và có thể không được thế hoặc được thế bằng một hay nhiều nguyên tử halogen; -C_1-C_6 alkyl; -C(=O)(C_1-C_3 alkyl); -S(=O)$_2$(C_1-C_3 alkyl) hoặc nhóm benzyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl và -C_1-C_6 alkyl có thể được thế độc lập với nhau bởi -OH; 1-5 nhóm -F hoặc -CH_3.

2. Hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức II hoặc công thức III sau đây:

Công thức II



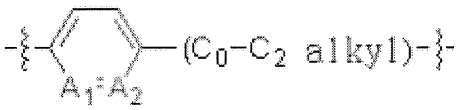
Công thức III

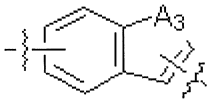
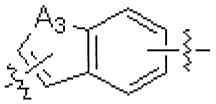
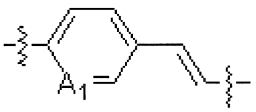


trong đó:

L là -(C_5 alkyl)-; -(C_1-C_2 alkyl)-L_1-; -C(=O)-L_1- hoặc -S(=O)$_2$-L_1-,

trong đó -(C_5 alkyl)- và -(C_1-C_2 alkyl)- có mạch thẳng và có thể không được thế hoặc được thế bằng -CH_3,

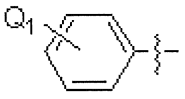
L_1 là -(C_3-C_6) xycloalkyl-;  ;

 ;  hoặc  ,

Mỗi A_1 và A_2 độc lập với nhau là -N- hoặc -CR_3-, với điều kiện cả A_1 và A_2 không cùng là -N-,

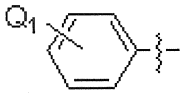
R_3 là nguyên tử hydro; -F hoặc -OH, và

A_3 là -NH- hoặc -O-,

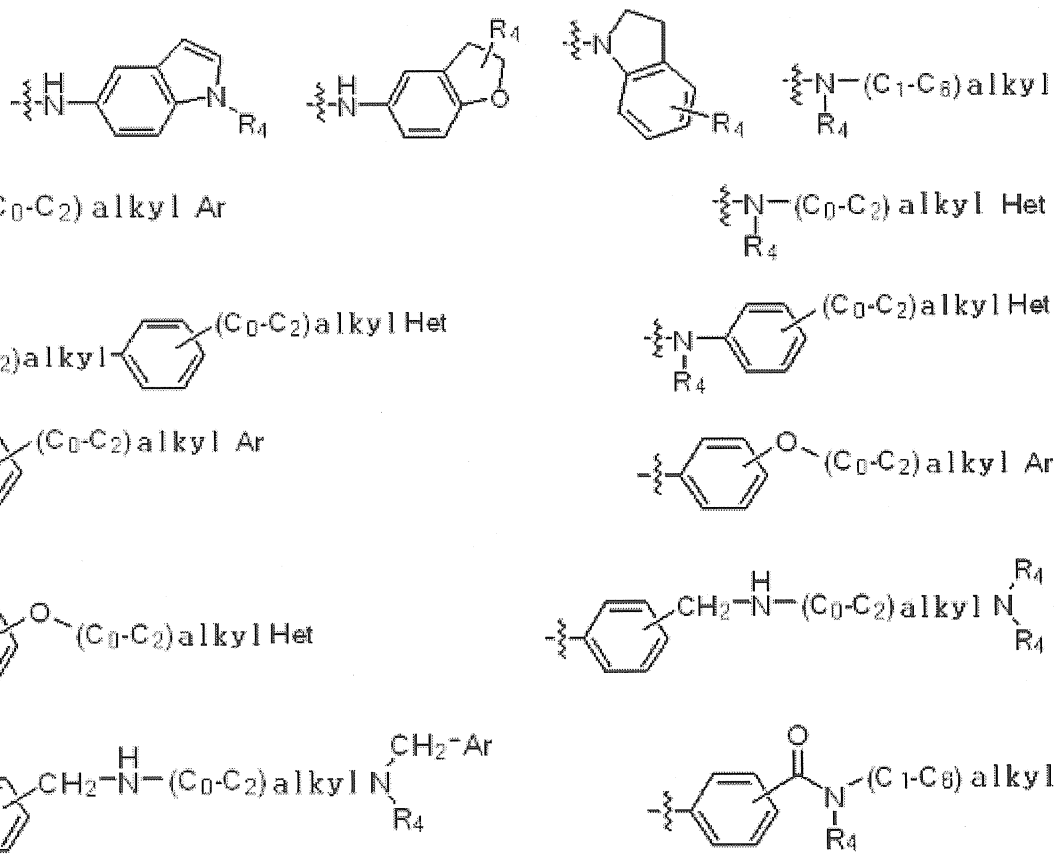
Q được chọn từ nhóm gồm: -(C_1-C_3)alkyl-; -C(=O)-; -C(=S)-; -S(=O)$_2$- hoặc  ,

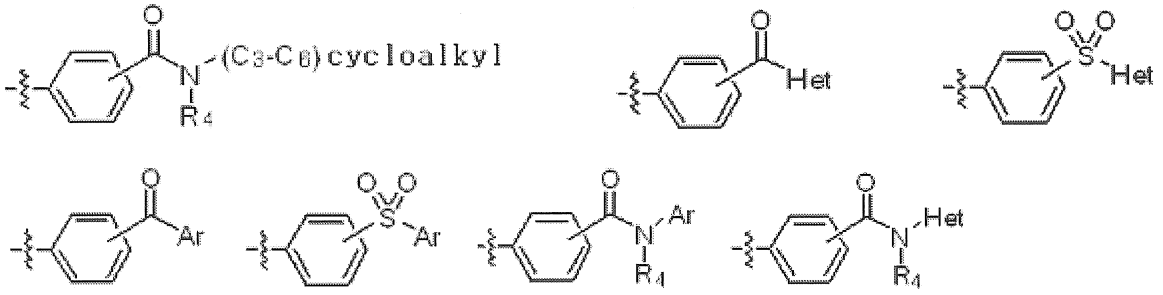
trong đó -(C_1-C_3)alkyl- có thể không được thế hoặc được thế bằngđược thế bằng 1 đến 2 nhóm -CH_3 hoặc nguyên tử halogen,

Q_1 là nguyên tử hydro; -F hoặc -Cl,

n là số nguyên 0, 1 hoặc 2, với điều kiện n là 0 khi Q là  , n là 1 khi Q là -C(=O)-; -C(=S)- hoặc -$S(=O)_2$- hoặc -(C_1-C_3)alkyl-, và

X có thể được chọn từ nhóm gồm: -C_1-C_6 alkyl; -C_3-C_6 xycloalkyl; -C_2-C_6 alkenyl; -C_3-C_6 xycloalkenyl; -(C_0-C_2 alkyl)Ar; -OAr; -(C_0-C_2 alkyl)Het; naphtyl và các nhóm sau:





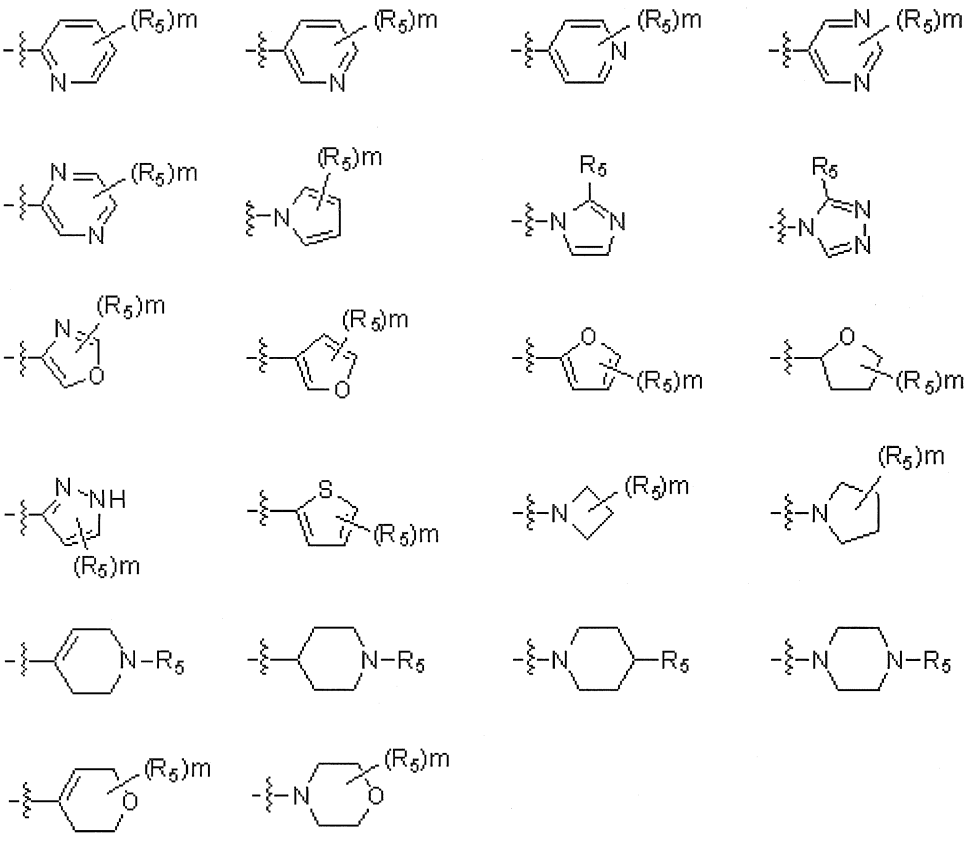
trong đó R_4 là H hoặc -C_1-C_4 alkyl,

-C_0-C_2 alkyl, -C_2-C_6 alkenyl và -C_1-C_6 alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằngđược thế bằng 1 đến 2 nhóm -CH_3 hoặc từ 1 đến 3 nhóm -F,

Ar là nhóm thơm đơn vòng C_6, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; -OH; -NH_2; -C_1-C_6 alkyl; -O(C_1-C_6)alkyl; -C_3-C_6 xycloalkenyl; -NH(C_1-C_6 alkyl); -N(C_1-C_3 alkyl)$_2$; -CH_2N(C_1-C_3 alkyl)$_2$; -S(=O)$_2$-(C_1-C_3 alkyl) hoặc nhóm phenyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl; -C_1-C_6 alkyl và -C_3-C_6 xycloalkenyl có thể được thế độc lập với nhau bằng 1 đến 5 nhóm -F hoặc -CH_3, và

Het là nhóm dị vòng thơm hoặc vòng không thơm có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tố được chọn từ nhóm gồm: N, O và S trong khi có từ 0 đến 3 liên kết đôi, và có thể không được thế hoặc được thế bằng một hay nhiều nguyên tử halogen; -C_1-C_6 alkyl; -C(=O)(C_1-C_3 alkyl); -S(=O)$_2$(C_1-C_3 alkyl) hoặc nhóm benzyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl và -C_1-C_6 alkyl có thể được thế độc lập với nhau bằng -OH; hoặc 1-5 nhóm -F hoặc -CH_3.

3. Hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó Het được chọn từ nhóm sau:



trong đó:

R_5 độc lập với nhau là nguyên tử hydro; -F; -Cl; -C_1-C_6 alkyl; -C(=O)(C_1-C_3 alkyl);
-$S(=O)_2$(C_1-C_3 alkyl) hoặc benzyl, trong đó -C_1-C_3 alkyl và -C_1-C_6 alkyl có thể được thế độc lập với nhau bằng -OH; 1-5 nhóm -F hoặc -CH_3,

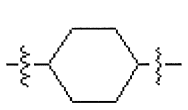
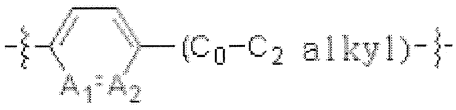
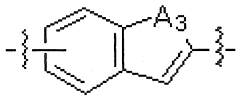
m là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3, và

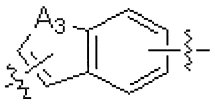
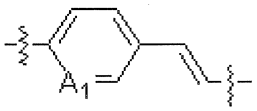
Het không được thế khi m là 0, và Het có thể được thế bởi R_5 độc lập khi m là 1, 2 hoặc 3.

4. Hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó L, L_1, A_1, A_2, A_3, R_3, R_4, Q và X được xác định như sau:

L là -CH_2-L_1-,

trong đó:

L_1 là  ;  ;  ;

 hoặc  ,

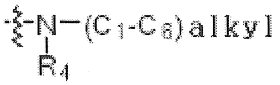
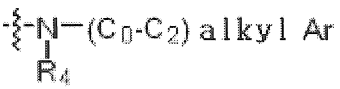
Mỗi A_1 và A_2 độc lập với nhau là -N- hoặc $-CR_3$-, với điều kiện cả A_1 và A_2 không cùng là -N-,

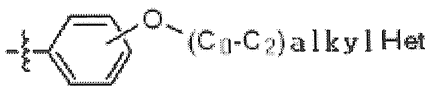
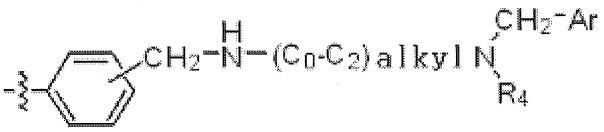
R_3 là nguyên tử hydro; -F hoặc -OH, và

A_3 là -NH- hoặc -O-,

Q là $-CH_2$-, -C(=O)- hoặc $-S(=O)_2$-, và

X có thể được chọn từ nhóm gồm: $-C_1$-C_6 alkyl; $-(C_0$-C_2 alkyl)Ar; $-(C_0$-C_2 alkyl)Het; -OAr; hoặc nhóm sau:



,

trong đó R_4 là H hoặc $-C_1$-C_4 alkyl,

$-C_0$-C_2 alkyl và $-C_1$-C_6 alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm $-CH_3$ và/hoặc từ 1 đến 3 nhóm -F, và

Mỗi Ar và Het độc lập với nhau như được xác định trong hợp chất có công thức I đến III.

5. Hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất bất kỳ được nêu trên bảng sau:

Số	Tên hợp chất
080	4-(((2S,6R)-4-benzoyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
081	4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
082	4-(((3R,5S)-4-axetyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
083	4-(((3R,5S)-4-benzoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
084	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
098	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
099	(2S,6R)-N-(3-clophenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
100	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
103	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-isopropyl-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
104	(3R,5S)-N-(3-clophenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
105	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
106	4-(((2S,6R)-4-(4-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
107	4-(((2S,6R)-4-(3-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
108	4-(((2S,6R)-4-(2-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
109	4-(((2S,6R)-4-((4-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
110	4-(((2S,6R)-4-((2-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
111	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
112	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-nicotinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
113	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(pyridin-3-ylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
114	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
115	4-(((2S,6R)-4-(furan-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
118	4-(((2S,6R)-4-(2-clobenzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
119	4-(((2R,6S)-4-(4-flophenyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
120	4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
121	4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
122	4-(((3R,5S)-4-(4-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
123	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
125	4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
126	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
127	4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
128	4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
145	4-(((3R,5S)-4-(furan-2-ylmetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
146	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
147	4-(((3R,5S)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
148	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
149	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
154	6-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-N-hydroxyhexanamit
159	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
160	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-carboxamit

Số	Tên hợp chất
161	(2S,6R)-N-benzyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
162	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
163	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(2-metoxyphenyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
164	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(3-metoxyphenyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
165	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(4-metoxyphenyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
166	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-carboxamit
167	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(m-tolyl)piperazin-1-carboxamit
168	(3R,5S)-N-benzyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
171	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit
172	(E)-3-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
173	2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit
174	4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit
175	(E)-3-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
176	2-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit
177	phenyl (2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat
183	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
184	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-phenethylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
185	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)piperazin-1-carboxamit

Số	Tên hợp chất
186	(3R,5S)-N-(3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
187	(3R,5S)-N-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
188	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-phenylpropanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
189	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(m-tolylcarbamothioyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
193	4-(((2S,6R)-4-(2-flo-2-metylpropyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
194	6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxynicotinamit
195	6-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxynicotinamit
196	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N,3,5-trimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
197	N-hydroxy-4-(((2S,6R)-4-(indolin-1-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
198	(3R,5S)-N-butyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
204	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4,4,4-triflobutyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
211	4-(((3R,5S)-4-(2-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
212	4-(((3R,5S)-4-(2,5-diflobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
213	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
214	4-(((3R,5S)-4-(3,5-bis(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
215	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2,4,5-triflobenzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
218	4-(2-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-N-hydroxybenzamit
219	4-(1-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-N-hydroxybenzamit
220	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(1-phenyletyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
222	4-(((3R,5S)-4-(2-(3-flophenyl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
223	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(3-(triflometyl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
224	4-(((3R,5S)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
225	4-(((3R,5S)-4-(3-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
230	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-(3-metoxybenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit (Muối axit trifloaxetic)
231	(3R,5S)-N-(3-flobenzyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
232	(2S,6R)-N-(3-flobenzyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
233	4-(((2S,6R)-4-(2-(3-clophenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
234	4-(((3R,5S)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
242	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
243	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
244	4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
245	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
246	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
247	4-(((3R,5S)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
248	4-(((3R,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
249	4-(((3R,5R)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
250	4-(((2S,6R)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-

Số	Tên hợp chất
	yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
251	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
252	4-(((2S,6R)-4-(2-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
253	4-(((2S,6R)-4-(2-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
255	4-(((3R,5S)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
256	4-(((2S,6R)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
257	4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
258	4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
259	4-(((2S,6R)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
260	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
261	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
262	4-(((2S,6R)-4-(3-(2-flopyridin-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
263	4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
265	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
266	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
267	4-(((3R,5S)-4-(3-clo-2-(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
268	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
270	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-isopentyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic)
271	N-hydroxy-4-(((2S,6R)-4-isopentyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic)
272	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
273	N-hydroxy-4-(((2S,6R)-4-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic)
274	4-(((2S,6R)-4-butyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
275	4-(((3R,5S)-4-butyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
276	4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
277	4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
278	4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
279	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
280	4-(((2S,6R)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
283	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
284	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
285	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
286	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
288	4-(((3R,5S)-4-(4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
290	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-metylbenzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)

Số	Tên hợp chất
291	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(4-metoxybenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic)
292	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-pivaloylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
293	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propionylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
294	4-(((3R,5S)-4-butyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
295	4-(((3R,5S)-4-(xyclopropancacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
296	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-isobutyryl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit (Muối axit trifloaxetic)
297	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
298	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
299	4-(((2S,6R)-4-(4-(dimetylamino)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
300	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(metylsulfonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
301	4-(((2S,6R)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
302	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(4-(thiophen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
303	4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
304	4-(((2S,6R)-4-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
305	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
309	4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
321	(2S,6R)-N-(3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)-4-(4-((E)-3-(hydroxyamino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit

Số	Tên hợp chất
322	(E)-3-(4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
323	(E)-3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
326	4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
327	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
328	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
329	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
330	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
331	4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
332	4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
340	4-(((3R,5S)-4-(4-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
342	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
343	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
344	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
345	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
346	4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
347	4-(((3R,5S)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-3-yl)metyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
348	4-(((2S,6R)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
349	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
350	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
351	4-(((2S,6R)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
352	4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
354	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(oxazol-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
355	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrimidin-5-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
356	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
376	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
380	4-(((3R,5S)-4-(3-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
382	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
383	4-(((3R,5S)-4-(3-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
384	4-(((3R,5S)-4-(3-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
385	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
386	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
387	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
388	4-(((3R,5S)-4-(4-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
396	4-(((2S,6R)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
400	4-(((2S,6R)-4-((4',4'-dimetyl-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
401	4-(((2S,6R)-4-(4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
402	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(tetrahydrofuran-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
403	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(1H-pyrazol-3-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
404	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyrazin-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
405	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-isonicotinoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
411	4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-floropyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
412	4-(((3R,5S)-4-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
413	4-(((3R,5S)-4-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
423	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
424	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
425	4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
426	4-(((3R,5S)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
427	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
428	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
429	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
430	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit

Số	Tên hợp chất
431	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
432	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
433	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
434	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
435	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
439	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
440	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
441	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
442	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
443	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
444	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
446	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholin-4-cacbonyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
452	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
453	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
454	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
455	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
456	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
457	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
458	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
459	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
460	4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-floropyrolidin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
461	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
462	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
463	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
466	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
467	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
468	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
472	(E)-3-(4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
475	(E)-3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
476	(E)-3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
477	(E)-3-(4-(((2S,6R)-4-(4-(furan-2-yl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
478	4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (muối hydro clorua)
479	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
480	(E)-3-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(3-(pyrolidin-1-ylmetyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit

Số	Tên hợp chất
481	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
482	4-(((3R,5S)-4-(2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
483	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
484	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(2-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
485	4-(((3R,5S)-4-(2-(1-etyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
486	4-(((3R,5S)-4-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (muối hydro clorua)
487	(E)-3-(4-(((2S,6R)-4-(3-((dietylamino)metyl)benzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
520	3-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-6-carboxamit
569	5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-2-carboxamit
571	5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzofuran-2-carboxamit
573	6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-2-carboxamit
574	2-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzofuran-5-carboxamit
609	5-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxypicolinamit
652	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N,2-dihydroxybenzamit
653	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N,2-dihydroxybenzamit
696	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-hydroxybenzamit
812	5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxypicolinamit
813	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-

Số	Tên hợp chất
	hydroxybenzamit
814	4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)-N-hydroxybenzamit
818	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)-N-hydroxybenzamit
820	2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit
822	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxyxyclohexan-1-carboxamit
823	2-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit
824	3-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)-N-hydroxypropanamit

6. Hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng theo điểm 5, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất bất kỳ được nêu trên bảng sau:

Số	Tên hợp chất
081	4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
082	4-(((3R,5S)-4-axetyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
083	4-(((3R,5S)-4-benzoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
084	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
098	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
099	(2S,6R)-N-(3-clophenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
100	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
106	4-(((2S,6R)-4-(4-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
107	4-(((2S,6R)-4-(3-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
108	4-(((2S,6R)-4-(2-clobenzoyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
109	4-(((2S,6R)-4-((4-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-

Số	Tên hợp chất
	hydroxybenzamit
110	4-(((2S,6R)-4-((2-clophenyl)sulfonyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
112	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-nicotinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
120	4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
121	4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
122	4-(((3R,5S)-4-(4-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
123	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
125	4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
126	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
127	4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
128	4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
145	4-(((3R,5S)-4-(furan-2-ylmetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
146	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
147	4-(((3R,5S)-4-etyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
148	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
149	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
159	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
160	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-carboxamit
161	(2S,6R)-N-benzyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit

Số	Tên hợp chất
171	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit
173	2-(4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit
174	4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit
175	(E)-3-(4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-N-hydroxyacrylamit
177	phenyl (2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat
186	(3R,5S)-N-(3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-carboxamit
188	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-phenylpropanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
193	4-(((2S,6R)-4-(2-flo-2-metylpropyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
194	6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxynicotinamit
195	6-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxynicotinamit
196	(3R,5S)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N,3,5-trimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
198	(3R,5S)-N-butyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-3,5-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-carboxamit
211	4-(((3R,5S)-4-(2-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
214	4-(((3R,5S)-4-(3,5-bis(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
219	4-(1-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)etyl)-N-hydroxybenzamit
248	4-(((3R,5R)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
249	4-(((3R,5R)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
250	4-(((2S,6R)-4-(2-([1,1'-biphenyl]-3-yl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
251	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(3-(pyridin-4-yl)phenyl)axetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)

Số	Tên hợp chất
252	4-(((2S,6R)-4-(2-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)phenyl)axetyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
255	4-(((3R,5S)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
265	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(naphtalen-2-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
266	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(pyridin-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
267	4-(((3R,5S)-4-(3-clo-2-(triflometyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
272	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
283	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
284	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
285	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
286	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
292	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-pivaloylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
295	4-(((3R,5S)-4-(xyclopropancacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
297	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-metylbutanoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (Muối axit trifloaxetic)
305	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
326	4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
328	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
329	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
330	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
332	4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
342	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
343	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
344	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
345	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
346	4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
349	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
354	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(oxazol-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
356	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
376	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
380	4-(((3R,5S)-4-(3-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
382	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
383	4-(((3R,5S)-4-(3-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
384	4-(((3R,5S)-4-(3-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
385	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
386	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit

Số	Tên hợp chất
387	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
388	4-(((3R,5S)-4-(4-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
403	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(1H-pyrazol-3-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
411	4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
413	4-(((3R,5S)-4-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
430	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
431	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
432	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
433	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
434	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopropylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
435	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
439	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
440	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
441	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
442	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
443	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
444	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
452	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
453	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
454	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
455	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(dietylamino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
456	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
467	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
468	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
481	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
482	4-(((3R,5S)-4-(2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
483	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
484	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(2-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
485	4-(((3R,5S)-4-(2-(1-etyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
486	4-(((3R,5S)-4-(4-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit (muối hydro clorua)
569	5-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxy-1H-indol-2-carboxamit
696	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-hydroxybenzamit
813	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-hydroxybenzamit
823	2-(4-((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-cacbonyl)phenyl)-N-hydroxyaxetamit

7. Hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng theo điểm 6, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất bất kỳ được trình bày trên bảng sau:

Số	Tên hợp chất
082	4-(((3R,5S)-4-axetyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
083	4-(((3R,5S)-4-benzoyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
084	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
098	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-N-isopropyl-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
100	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(phenylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
120	4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
121	4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
122	4-(((3R,5S)-4-(4-clobenzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
123	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-picolinoylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
125	4-(((3R,5S)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
126	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(thiophen-2-cacbonyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
127	4-(((3R,5S)-4-(2-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
128	4-(((3R,5S)-4-(3-clobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
145	4-(((3R,5S)-4-(furan-2-ylmetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
146	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-phenylaxetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
148	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-propylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
149	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
159	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-phenylpiperazin-1-

Số	Tên hợp chất
	carboxamit
160	(2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetyl-N-(o-tolyl)piperazin-1-carboxamit
161	(2S,6R)-N-benzyl-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxamit
171	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit
174	4-(((2S,6R)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-N-hydroxybenzamit
177	phenyl (2S,6R)-4-(4-(hydroxycarbamoyl)benzyl)-2,6-dimetylpiperazin-1-carboxylat
194	6-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxynicotinamit
211	4-(((3R,5S)-4-(2-flobenzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
249	4-(((3R,5R)-4-(furan-2-cacbonyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
255	4-(((3R,5S)-4-(3-(1H-pyrol-1-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
283	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-2-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
305	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
326	4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
328	4-(((3R,5S)-4-(2-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
329	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
330	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
332	4-(((3R,5S)-4-(2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
342	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-2-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
343	4-(((3R,5S)-4-(3-(furan-3-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
344	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
345	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(pyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
346	4-(((3R,5S)-4-(3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
349	4-(((2S,6R)-2,6-dimetyl-4-(2-(pyridin-3-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
354	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(oxazol-4-ylmetyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
356	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
376	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
382	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
383	4-(((3R,5S)-4-(3-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
387	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-(2-flo-2-metylpropyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
388	4-(((3R,5S)-4-(4-((1-(2-flo-2-metylpropyl)piperidin-4-yl)metoxy)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
411	4-(((3R,5S)-4-(4-(((R)-3-flopyrolidin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
413	4-(((3R,5S)-4-(4-((4-benzylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
431	4-(((3R,5S)-4-(3-((4-axetylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
439	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
441	4-(((3R,5S)-4-(3-(((1-(benzyl(metyl)amino)propan-2-yl)amino)metyl)benzoyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit

Số	Tên hợp chất
444	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzoyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
452	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
453	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-((4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
454	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(3-((4-isopentylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
467	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-(piperidin-1-ylmetyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
468	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
481	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(metylsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
482	4-(((3R,5S)-4-(2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
483	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
484	N-hydroxy-4-(((3R,5S)-4-(2-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)benzamit
485	4-(((3R,5S)-4-(2-(1-etyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-hydroxybenzamit
696	4-(((3R,5S)-3,5-dimetyl-4-(3-(morpholinometyl)benzyl)piperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-hydroxybenzamit
813	4-(((3R,5S)-4-benzyl-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-3-flo-N-hydroxybenzamit

8. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, chất đồng phân lập thể của nó hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.