



(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

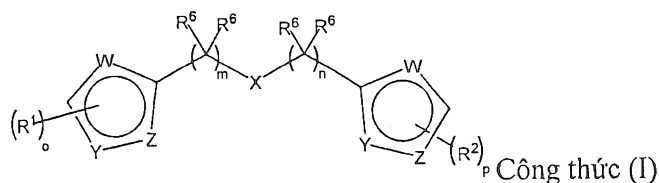
(11) 
1-0022789

(51)⁷ C07D 417/08, 417/14, 413/08, 413/14, (13) B
A61K 31/433, 31/4245, A61P 35/00

-
- | | | | |
|------|--|------------|--------------------|
| (21) | 1-2015-01802 | (22) | 21.11.2013 |
| (86) | PCT/CN2013/001428 | 21.11.2013 | (87) WO2014/079150 |
| (30) | PCT/CN2012/085023 | 22.11.2012 | CN |
| | PCT/CN2013/000294 | 15.03.2013 | CN |
| (45) | 27.01.2020 | 382 | (43) 25.12.2015 |
| (73) | AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
88 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America | | |
| (72) | LEMIEUX, Rene M. (CA), POPOVICI-MULLER, Janeta (US), SALITURO, Francesco G. (US), SAUNDERS, Jeffrey O. (US), TRAVINS, Jeremy M. (US), CHEN, Yongsheng (CN) | | |
| (74) | Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | | |
-

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

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và các chế phẩm chứa hợp chất này mà ức chế glutaminaza.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất và chế phẩm chứa các hợp chất có công thức (I) hữu dụng để điều trị rối loạn được mô tả ở đây, ví dụ, bằng cách ức chế glutaminaza ở người bệnh.

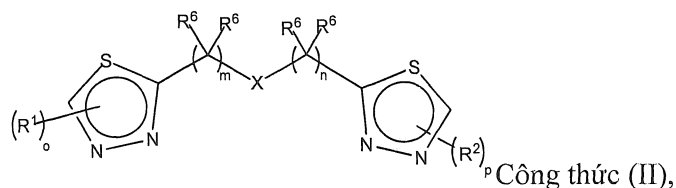
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tế bào ung thư chủ yếu dựa vào sự thủy phân glucoza để tạo ra năng lượng tế bào và các chất trung gian sinh hóa để sinh tổng hợp lipid và nucleotit, trong khi phần lớn các tế bào “bình thường” ở mô trưởng thành sử dụng quá trình hô hấp hiếu khí. Khác biệt cơ bản này ở quá trình chuyển hóa tế bào giữa tế bào ung thư và tế bào bình thường được gọi là Hiệu ứng Warburg. Kết quả của sự khác biệt này là, pyruvat được tạo ra qua quá trình thủy phân glucoza được chuyển hóa thành axit lactic, chứ không phải được sử dụng để tạo ra axetyl-CoA và cuối cùng, xitrat được sử dụng trong chu trình axit xitric bình thường. Để bù cho các thay đổi mạnh mẽ này và để duy trì chu trình axit xitric, các tế bào ung thư dựa trên sự chuyển hóa glutamin mà đạt được thông qua sự tăng hoạt tính glutaminaza. Việc khai thác hiện tượng này có thể được hoàn thành bằng cách ức chế sự tăng hoạt tính của glutaminaza này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến dị vòng chứa, muối được dụng, solvat, và hydrat của chúng. Các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị rối loạn được mô tả ở đây, ví dụ, bằng cách ức chế glutaminaza ở người bệnh. Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) chứa hợp chất được đề xuất và các chế phẩm này để sử dụng trong phương pháp điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý, ví dụ, mà có liên quan đến hoạt động khác thường của glutaminaza hoặc sự tăng hoạt tính của glutaminaza, bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

X là C₃-C₇ xycloalkylen;

mỗi R¹ và R² độc lập là -NH₂, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴ hoặc -N(R³)-C(O)-SR⁴;

mỗi R³ độc lập là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc aryl;

mỗi R^4 độc lập là C_{1-6} alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycylalkyl, hoặc heteroxycyl, mỗi trong số chúng được thế bằng 0-3 R^5 ;

mỗi R^5 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, -O- C_{1-6} alkylen- C_{1-6} alkoxy, -O-heteroxycyl, C_{1-6} thioalkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycyl, xyano, halo, oxo, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, -SO₂- C_{1-6} alkyl, -NO₂, -N(R^7)-C(O)- C_{1-6} alkyl, -C(O)N(R^7)₂, -N(R^7)S(O)₁₋₂- C_{1-6} alkyl, -S(O)₂N(R^7)₂, -N(R^7)₂ hoặc - C_{1-6} alkylen-N(R^7)₂, trong đó alkyl, C_{1-6} alkoxy, -O- C_{1-6} alkylen- C_{1-6} alkoxy, -O-heteroxycyl, C_{1-6} thioalkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycyl, -SO₂- C_{1-6} alkyl, -NO₂, -N(R^7)-C(O)- C_{1-6} alkyl, -C(O)N(R^7)₂, -N(R^7)S(O)₁₋₂- C_{1-6} alkyl, -S(O)₂N(R^7)₂, -N(R^7)₂, hoặc - C_{1-6} alkylen-N(R^7)₂ này tùy ý được thế bằng 0-3 R^8 ; hoặc hai gốc R^5 liền kề, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn kết tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxycyl;

mỗi R^6 độc lập là hydro, flo, C_{1-6} alkyl, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, hoặc C_{1-6} alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R^8 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, -OH, -N(R^7)₂, C_{1-6} alkoxy, -O- C_{1-6} alkylene- C_{1-6} alkoxy, CN, NO₂, -N(R^7)-C(O)- C_{1-6} alkyl, -C(O)N(R^7)₂, -N(R^7)S(O)₁₋₂- C_{1-6} alkyl, hoặc -S(O)₂N(R^7)₂;

m là 0, 1, hoặc 2;

n là 0, 1, hoặc 2;

o là 1; và

p là 1; và trong đó:

"alkyl" là nói đến mạch hydrocacbon no có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ;

"aryl" là nói đến phenyl, naphtyl hoặc anthraxenyl;

"heteroaryl" là nói đến hệ vòng thơm có 5 đến 14 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng nếu là một vòng, 1 đến 6 nguyên tử khác loại trên vòng nếu là hai vòng, hoặc 1 đến 9 nguyên tử khác loại trên vòng nếu là ba vòng, nguyên tử khác loại trên vòng này độc lập được chọn từ O, N, và S;

"aralkyl" là nói đến gốc C_1 - C_{12} alkyl trong đó nguyên tử alkyl hydro được thay thế bằng nhóm aryl;

"heteroaralkyl", là nói đến gốc C_1 - C_{12} alkyl trong đó nguyên tử alkyl hydro được thay thế bằng nhóm heteroaryl;

"xycloalkyl" là nói đến các nhóm hydrocacbon không thơm có một vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc nhiều vòng có 3 đến 12 cacbon.

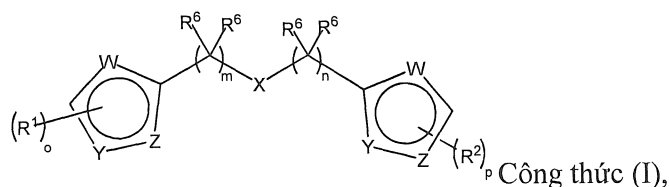
"xycloalkylalkyl" là nói đến nhóm C₁-C₁₂ alkyl trong đó nguyên tử alkyl hydro được thay thế bằng nhóm xycloalkyl;

"heteroxycylalkyl", là nói đến nhóm C₁-C₁₂ alkyl trong đó nguyên tử alkyl hydro được thay thế bằng nhóm dị vòng; và

"heteroxycyl" là nói đến cấu trúc vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh, cấu trúc vòng này có một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N và S;

với điều kiện là (1) nếu X là xyclopropyl không được thế, thì cả R¹ và R² đều không phải là -NH₂ hoặc -NH-C(O)-phenyl; (2) nếu X là xyclopropyl không được thế, và m và n đều là 1, thì cả R¹ và R² đều không phải là -NH-C(O)-benzyl.

Theo một phương án, sáng chế mô tả hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó:



trong đó:

X là C₃-C₇ xycloalkylen tùy ý được thế;

mỗi W, Y và Z độc lập là -S-, -CH=, -O-, -N=, hoặc -NH-, với điều kiện là đối với mỗi vòng ít nhất một trong số W, Y và Z không phải là -CH=;

mỗi R¹ và R² độc lập là -NH₂, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴ hoặc -N(R³)-C(O)-SR⁴;

mỗi R³ độc lập là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc aryl;

mỗi R⁴ độc lập là C₁₋₆ alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycylalkyl, hoặc heteroxycyl, mỗi trong số đó được thế bằng 0 đến 3 lần R⁵;

mỗi R⁵ độc lập là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -O-C₁₋₆ alkylenC₁₋₆ alkoxy, -O-heteroxycyl, C₁₋₆ thioalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycyl, xyano, halo, oxo, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, -SO₂-C₁₋₆ alkyl, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ alkyl, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-C₁₋₆ alkyl, -S(O)₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -C₁₋₆ alkylen-N(R⁷)₂, trong đó alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -O-C₁₋₆ alkylenC₁₋₆ alkoxy, -O-heteroxycyl, C₁₋₆ thioalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycyl, -SO₂-C₁₋₆ alkyl, -NO₂,

$-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ alkyl, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, hoặc $-C_{1-6}$ alkylen- $N(R^7)_2$ tùy ý được thế bằng 0 đến 3 lần R^8 ; hoặc hai gốc R^5 gần nhau, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra xycloalkyl hoặc heteroxyclyl;

mỗi R^6 độc lập là hydro, flo, C_{1-6} alkyl, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, hoặc C_{1-6} alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R^8 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-OH$, $-N(R^7)_2$, hoặc C_{1-6} alkoxy, $-O-C_{1-6}$ alkylen- C_{1-6} alkoxy, CN , NO_2 , $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ alkyl, hoặc $-S(O)_2N(R^7)_2$;

m là 0, 1, hoặc 2;

n là 0, 1, hoặc 2;

o là 1, 2 hoặc 3; và

p là 1, 2 hoặc 3; với điều kiện là (1) nếu X là xyclopropyl không được thế, R^1 và R^2 đều không phải là $-NH_2$ hoặc $-NH-C(O)-phenyl$; (2) X không phải là xyclobutyl được thế hoặc xyclopentyl được thế; và (3) nếu X là xyclopropyl không được thế, và m và n đều là 1, thì R^1 và R^2 đều không phải là $-NH-C(O)-benzyl$.

Sáng chế còn mô tả chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Chế phẩm này có thể là dược phẩm.

Sáng chế còn mô tả hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn như được mô tả ở đây (ví dụ, điều trị) bao gồm việc dùng chất được mô tả ở đây, muối được dụng của nó hoặc dược phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn mô tả hợp chất để sử dụng trong phương pháp ức chế glutaminaza, ví dụ, ở người bệnh có nhu cầu. Sáng chế còn mô tả việc làm giảm nồng độ sản phẩm của glutaminaza ở đối tượng, ví dụ, người bệnh có nhu cầu. Phương pháp này bao gồm việc dùng lượng có tác dụng của hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của nó cho đối tượng có nhu cầu, nhờ đó ức chế nồng độ của glutaminaza ở đối tượng.

Sáng chế còn mô tả hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị đối tượng mắc hoặc dễ mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt động khác thường của glutaminaza hoặc sự tăng hoạt tính của glutaminaza ở đối tượng có nhu cầu. Phương pháp này bao gồm bước dùng lượng có tác dụng của hợp chất được mô tả ở đây cho đối tượng có nhu cầu, nhờ đó điều trị, ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn này ở đối tượng. Hợp chất này có thể được đưa vào dược phẩm. Phương pháp này có thể bao gồm việc nhận biết hoặc lựa chọn đối tượng mà sẽ có lợi từ việc ức chế glutaminaza hoặc làm giảm nồng độ của glutaminaza. Ví

dự, đối tượng có thể được nhận biết trên cơ sở mức hoạt tính glutaminaza ở mẫu tế bào hoặc mô của đối tượng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến hoạt tính hoặc hoạt động bất thường của glutaminaza. Đối tượng được chọn có thể là người bệnh mắc hoặc dễ mắc rối loạn hoặc bệnh được xác định ở đây, ví dụ, rối loạn đặc trưng bởi sự sinh trưởng hoặc tăng sinh không mong muốn của tế bào, ví dụ, bệnh ung thư hoặc các rối loạn khối u khác.

Sáng chế còn mô tả hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, phương pháp này bao gồm: tùy ý, thu mẫu đối tượng; thực hiện sự đánh giá hoặc việc đánh giá mẫu đối tượng, trong đó mẫu đối tượng này được đặc trưng bởi i) mức biểu hiện E-cadherin thấp so với chuẩn tham chiếu, ii) mức biểu hiện vimentin cao so với chuẩn tham chiếu, hoặc iii) mức biểu hiện pyruvat carboxylaza thấp hoặc giảm; và cho đối tượng cần dùng lượng có tác dụng chữa bệnh của hợp chất được mô tả ở đây. Mẫu đối tượng này có thể được đặc trưng bởi i) mức biểu hiện E-cadherin thấp so với chuẩn tham chiếu và ii) mức biểu hiện vimentin cao so với chuẩn tham chiếu. Mẫu đối tượng này có thể được đặc trưng hoặc còn được đặc trưng bởi các mức biểu hiện pyruvat carboxylaza thấp hoặc giảm so với chuẩn tham chiếu.

Sáng chế còn mô tả hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng đặc trưng bởi i) mức biểu hiện E-cadherin thấp so với chuẩn tham chiếu, ii) mức biểu hiện vimentin cao so với chuẩn tham chiếu, hoặc iii) mức biểu hiện pyruvat carboxylaza thấp hoặc giảm; bao gồm việc dùng cho đối tượng có nhu cầu lượng có tác dụng chữa bệnh của hợp chất được mô tả ở đây. Đối tượng có thể được đặc trưng bởi i) mức biểu hiện E-cadherin thấp so với chuẩn tham chiếu và ii) mức biểu hiện vimentin cao so với chuẩn tham chiếu. Đối tượng có thể được đặc trưng hoặc còn được đặc trưng bởi các mức biểu hiện pyruvat carboxylaza thấp hoặc giảm so với chuẩn tham chiếu.

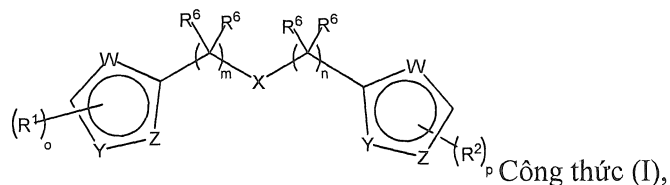
Mô tả chi tiết sáng chế

Các chi tiết cấu trúc và sự sắp xếp các thành phần nêu trong phần mô tả sau hoặc minh họa trên các hình vẽ không có nghĩa là làm giới hạn sáng chế. Các phương án có thể được thực hiện hoặc tiến hành theo nhiều cách khác nhau. Ngoài ra, cách nói và thuật ngữ được sử dụng ở đây là nhằm mục đích mô tả và không nên được xem là làm giới hạn sáng chế. Việc sử dụng “bao gồm,” “chứa,” hoặc “có,” và các biến thể của chúng trong bản mô tả này, được hiểu là bao gồm các chi tiết được liệt kê sau đó và các dạng tương đương của chúng cũng như các chi tiết khác.

Các hợp chất

Sáng chế đề cập đến các hợp chất và các chế phẩm ức chế glutaminaza. Các hợp chất mà ức chế glutaminaza, có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn như các rối loạn khối u (ví dụ, bệnh ung thư).

Sáng chế mô tả hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó

X là C₃-C₇ xycloalkylen tùy ý được thế;

mỗi W, Y và Z độc lập là -S-, -CH=, -O-, -N=, hoặc -NH-, với điều kiện là đối với mỗi vòng ít nhất một trong số W, Y và Z không phải là -CH=;

mỗi R¹ và R² độc lập là -NH₂, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴ hoặc -N(R³)-C(O)-SR⁴;

mỗi R³ độc lập là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc aryl;

mỗi R⁴ độc lập là C₁₋₆ alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclylalkyl, hoặc heteroxyclyl, mỗi trong số đó được thế bằng 0 đến 3 lần R⁵;

mỗi R⁵ độc lập là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -O-C₁₋₆ alkylenC₁₋₆ alkoxy, -O-heteroxyclyl, C₁₋₆ thioalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyl, xyano, halo, oxo, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, -SO₂-C₁₋₆ alkyl, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ alkyl, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-C₁₋₆ alkyl, -S(O)₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -C₁₋₆ alkylen-N(R⁷)₂, trong đó said alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -O-C₁₋₆ alkylenC₁₋₆ alkoxy, -O-heteroxyclyl, C₁₋₆ thioalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyl, -SO₂-C₁₋₆ alkyl, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ alkyl, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-C₁₋₆ alkyl, -S(O)₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, hoặc -C₁₋₆ alkylen-N(R⁷)₂ tùy ý được thế bằng 0 đến 3 lần R⁸; hoặc hai gốc R⁵ liền kề, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra xycloalkyl hoặc heteroxyclyl;

mỗi R⁶ độc lập là hydro, flo, C₁₋₆ alkyl, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, hoặc C₁₋₆ alkoxy;

mỗi R⁷ độc lập là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

mỗi R^8 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $-OH$, $-N(R^7)_2$, hoặc C_{1-6} alkoxy, $-O-C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkoxy, CN , NO_2 , $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}C_{1-6}$ alkyl, hoặc $-S(O)_2N(R^7)_2$;

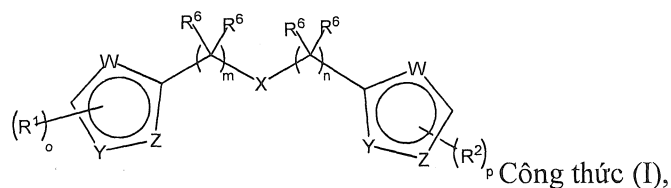
m là 0, 1, hoặc 2;

n là 0, 1, hoặc 2;

o là 1, 2 hoặc 3; và

p là 1, 2 hoặc 3; với điều kiện là (1) nếu X là xyclopropyl không được thế, R^1 và R^2 đều không phải là $-NH_2$ hoặc $-NH-C(O)-phenyl$; (2) X không phải là xyclobutyl được thế hoặc xyclopentyl được thế; và (3) nếu X là xyclopropyl không được thế, và m và n đều là 1, thì R^1 và R^2 đều không phải là $-NH-C(O)-benzyl$.

Sáng chế còn mô tả hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó

X là C_3-C_7 xycloalkylen tùy ý được thế;

mỗi W , Y và Z độc lập là $-S-$, $-CH=$, $-O-$, $-N=$, hoặc $-NH-$, với điều kiện là đối với mỗi vòng ít nhất một trong số W , Y và Z không phải là $-CH=$;

mỗi R^1 và R^2 độc lập là $-NH_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^4$, $-C(O)-N(R^3)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-R^4$ hoặc $-N(R^3)-C(O)-SR^4$;

mỗi R^3 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc aryl;

mỗi R^4 độc lập là C_{1-6} alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclylalkyl, hoặc heteroxyclyl, mỗi trong số đó được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 ;

mỗi R^5 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} thioalkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyl, xyano, halo, oxo, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-SO_2-C_{1-6}$ alkyl, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-N(R^7)_2$, hoặc hai gốc R^5 moieties, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra heteroxyclyl;

mỗi R^6 độc lập là hydro, flo, C_{1-6} alkyl, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, hoặc C_{1-6} alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

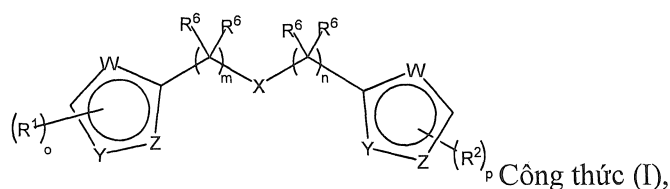
m là 0, 1, hoặc 2;

n là 0, 1, hoặc 2;

o là 1, 2 hoặc 3; và

p là 1, 2 hoặc 3; với điều kiện là (1) nếu X là xyclopropyl không được thế, R^1 và R^2 đều không phải là $-NH_2$ hoặc $-NH-C(O)-phenyl$; (2) X không phải là xyclobutyl được thế hoặc xyclopentyl được thế; và (3) nếu X là xyclopropyl không được thế, và m và n đều là 1, thì R^1 và R^2 đều không phải là $-NH-C(O)-benzyl$.

Sáng chế còn mô tả hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó

X là C_3-C_7 xycloalkylen;

mỗi W, Y và Z độc lập là $-S-$, $-CH=$, $-O-$, $-N=$, hoặc $-NH-$, với điều kiện là ít nhất một trong số W, Y và Z không phải là $-CH=$;

mỗi R^1 và R^2 độc lập là $-NH_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^4$, $-C(O)-N(R^3)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-R^4$ hoặc $-N(R^3)-C(O)-SR^4$;

mỗi R^3 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc aryl;

mỗi R^4 độc lập là C_{1-6} alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycylalkyl, hoặc heteroxycyl, mỗi trong số đó được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 ;

mỗi R^5 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-O-C_{1-6}$ alkylen C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} thioalkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycyl, xyano, halo, oxo, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-SO_2-C_{1-6}$ alkyl, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ alkyl, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-C_{1-6}$ alkylen- $N(R^7)_2$, trong đó said alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-O-C_{1-6}$ alkylen C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} thioalkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycyl, $-SO_2-C_{1-6}$ alkyl, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ alkyl, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$ hoặc $-C_{1-6}$ alkylen- $N(R^7)_2$ tùy ý được thế bằng 0 đến 3 lần R^8 ; hoặc hai gốc R^5 liền kề, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra xycloalkyl hoặc heteroxycyl;

mỗi R^6 độc lập là hydro, flo, C_{1-6} alkyl, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, hoặc C_{1-6} alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R^8 độc lập là halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, -OH, -N(R^7)₂, hoặc C_{1-6} alkoxy, -O- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, CN, NO₂, -N(R^7)-C(O)- C_{1-6} alkyl, -C(O)N(R^7)₂, -N(R^7)S(O)₁₋₂ C_{1-6} alkyl, hoặc -S(O)₂N(R^7)₂;

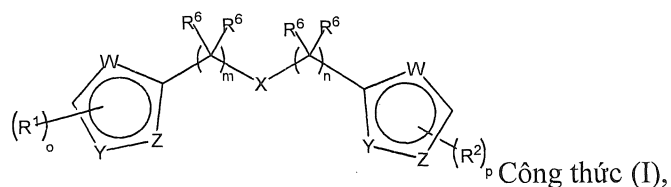
m là 0, 1, hoặc 2;

n là 0, 1, hoặc 2;

o là 1, 2 hoặc 3; và

p là 1, 2 hoặc 3; với điều kiện là (1) nếu X là xyclopropyl không được thế, R^1 và R^2 đều không phải là NH-phenyl; và (2) X không phải là xyclobutyl được thế hoặc xyclopentyl được thế.

Sáng chế còn mô tả hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó

X là C_3 - C_7 xycloalkylen;

mỗi W, Y và Z độc lập là -S-, -CH=, -O-, -N=, hoặc -NH-, với điều kiện là ít nhất một trong số W, Y và Z không phải là -CH=;

mỗi R^1 và R^2 độc lập là -NH₂, -N(R^3)-C(O)- R^4 , -C(O)-N(R^3)- R^4 , -N(R^3)-C(O)-O- R^4 , -N(R^3)-C(O)-N(R^3)- R^4 hoặc -N(R^3)-C(O)-SR⁴;

mỗi R^3 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl hoặc aryl;

mỗi R^4 độc lập là C_{1-6} alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclylalkyl, hoặc heteroxyclyl, mỗi trong số đó được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 ;

mỗi R^5 độc lập là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} thioalkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxyclylalkyl, heteroxyclyl, xyano, halo, oxo, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, -SO₂- C_{1-6} alkyl, -NO₂, -N(R^7)-C(O)- C_{1-6} alkyl, -N(R^7)₂, hoặc hai gốc R^5 moieties, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra heteroxyclyl;

mỗi R^6 độc lập là hydro, flo, C_{1-6} alkyl, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, hoặc C_{1-6} alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

m là 0, 1, hoặc 2;

n là 0, 1, hoặc 2;

o là 1, 2 hoặc 3; và

p là 1, 2 hoặc 3; với điều kiện là (1) nếu X là xyclopropyl không được thế, R^1 và R^2 đều không phải là NH-phenyl; và (2) X không phải là xyclobutyl được thế hoặc xyclopentyl được thế.

Theo một số phương án, X là xyclopropyl không được thế. Theo một số phương án, X là xyclobutyl không được thế. Theo một số phương án, X là xyclopentyl không được thế. Theo một số phương án, X là xyclohexyl. Theo một số phương án, X là xycloheptyl. X có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế. X có thể được thế bằng 1 phần tử thế. X có thể được thế bằng 2 phần tử thế.

Theo một số phương án, mỗi Y là -N=. Theo một số phương án, mỗi Z là -N=. Theo một số phương án, mỗi W là -S-. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi W là -S-, mỗi Y là -N= và mỗi Z là -N=.

Theo một số phương án, o là 1. Theo một số phương án, p là 1. Theo một số phương án, o là 1 và p là 1.

Theo một số phương án, m là 0. Theo một số phương án, n là 0. Theo một số phương án, m là 0 và n là 0. Theo một số phương án, R^1 và R^2 là giống nhau. Theo một số phương án, R^1 và R^2 là khác nhau.

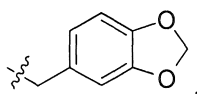
Theo một số phương án, m là 1. Theo một số phương án, n là 1. Theo một số phương án, n là 1 và m là 1. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^6 là hydro. Theo một số phương án, R^1 và R^2 là giống nhau. Theo một số phương án, R^1 và R^2 là khác nhau.

Theo một số phương án, mỗi R^1 và R^2 là -N(R^3)-C(O)- R^4 trong đó mỗi R^3 là hydro và mỗi R^4 là aralkyl hoặc heteroaralkyl, mỗi trong số đó được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^1 và R^2 là giống nhau.

Theo một số phương án, mỗi R^1 và R^2 là -N(R^3)-C(O)- R^4 trong đó mỗi R^3 là hydro. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là aralkyl được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^1 và R^2 là giống nhau.

Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là aralkyl (ví dụ, benzyl) được thế bằng 0 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là aralkyl (ví dụ, benzyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 . Theo một số khía cạnh khác của các phương án

này, mỗi R^5 là $-N(CH_3)_2$. Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy hoặc isopropoxy). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là $-O$ -heterocyclyl (ví dụ, $-O$ -oxetan). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là halo (ví dụ, flo hoặc clo). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là $-NH_2$. Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là $-SO_2-CH_3$. Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là $-NHC(O)CH_3$. Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là $-NO_2$. Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là xyano. Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là C_{1-6} haloalkoxy (ví dụ, triflometoxy). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là C_{1-6} haloalkyl (ví dụ, triflometyl). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl). Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là aralkyl (ví dụ, benzyl) được thế bằng hai lần R^5 . Theo một số khía cạnh khác của các phương án này, hai R^5 là halo (ví dụ, flo) và hai R^5 còn lại là C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là halo (ví dụ, flo). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, hai gốc R^5 liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra vòng heterocyclyl là gốc của cấu trúc sau:



Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là heteroaralkyl (ví dụ, 2-pyridinylmetyl, 2-pyridinyletyl, 3-pyridinylmetyl, 4-pyridinylmetyl, 2-pyrazinylmetyl, 2-thiophenylmetyl, 2-indolylmetyl, 4-indolylmetyl, 2-pyrimidinylmetyl hoặc 2-thiazolylmetyl) được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là heteroaralkyl (ví dụ, 2-pyridinylmetyl, 2-pyridinyletyl, 3-pyridinylmetyl, 4-pyridinylmetyl, 2-pyrazinylmetyl, 2-thiophenylmetyl, 2-indolylmetyl, 3-indolylmetyl, 4-indolylmetyl, 2-pyrimidinylmetyl hoặc 2-thiazolylmetyl) được thế bằng 0 lần R^5 . Theo các khía cạnh khác của các phương án này, mỗi R^4 là heteroaralkyl (ví dụ, 5-isoxazolyl, 2-pyridinylmetyl hoặc 3-indolylmetyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 . Theo một số khía cạnh khác của các phương án này, mỗi R^5 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là xyano. Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là $-N(CH_3)_2$. Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là $-NHC(O)CH_3$. Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là halo (ví dụ, bromo).

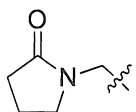
Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl, n-propyl hoặc isopropyl) được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl, n-propyl hoặc isopropyl) được thế bằng 0 lần R^5 . Theo các khía cạnh khác của các phương án này, mỗi R^4 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl hoặc tert-butyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 . Theo một số khía cạnh khác của các phương án này, mỗi R^5 là C_{1-6} thioalkoxy (ví dụ, thiomethoxy). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là C_{1-6} haloalkyl (ví dụ, triflometyl). Theo các khía cạnh khác nữa của các phương án này, mỗi R^5 là $-OH$.

Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là aryl (ví dụ, phenyl) được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là aryl (ví dụ, phenyl) được thế bằng 0 lần R^5 .

Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là aryl (ví dụ, phenyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 , trong đó R^5 là heterocyclyl (ví dụ, azetidiny), và R^5 được thế bằng hai lần halo (ví dụ, flo).

Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là heterocyclyl (ví dụ, 3-tetrahydrofuranyl) được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là heterocyclyl (ví dụ, 3-tetrahydrofuranyl) được thế bằng 0 lần R^5 .

Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là heterocyclalkyl (ví dụ, 2-tetrahydrofuranylmethyl) được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là heterocyclalkyl (ví dụ, 2-tetrahydrofuranylmethyl) được thế bằng 0 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là heterocyclalkyl được thế bằng 0 lần R^5 và được biểu diễn bằng cấu trúc sau:



Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là xycloalkyl (ví dụ, xyclopentyl) được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là xycloalkyl (ví dụ, xyclopentyl) được thế bằng 0 lần R^5 .

Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là xycloalkylalkyl (ví dụ, xyclopropylmethyl) được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là xycloalkylalkyl (ví dụ, xyclopropylmethyl) được thế bằng 0 lần R^5 .

Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là C_{1-6} alkenyl (ví dụ, ethenyl) được thế bằng 0 đến 3 lần R^5 . Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là C_{1-6}

alkenyl (ví dụ, ethenyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 . Theo một số khía cạnh khác của các phương án này, mỗi R^5 là heteroaryl (ví dụ, 2-pyridinyl).

Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^4 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) được thế bằng 0 lần R^5 và R^4 còn lại là heteroaralkyl (ví dụ, 3-indolylmetyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 , trong đó R^5 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^4 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) được thế bằng 0 lần R^5 và R^4 còn lại là heteroaralkyl (ví dụ, 2-pyridyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 , trong đó R^5 là heterocyclyl (ví dụ, azetidiny), và R^5 được thế bằng hai lần halo (ví dụ, flo).

Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^4 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) được thế bằng 0 lần R^5 và R^4 còn lại là heteroaralkyl (ví dụ, 3-indolylmetyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 , trong đó R^5 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl).

Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^4 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) và R^4 còn lại là heteroaralkyl (ví dụ, 2-pyridinylmetyl), mỗi trong số đó được thế bằng 0 lần R^5 .

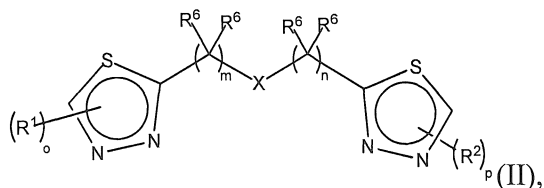
Theo một số khía cạnh của các phương án này, một R^4 là heteroaralkyl (ví dụ, 2-pyridinylmetyl) được thế bằng 0 lần R^5 và R^4 còn lại là aralkyl (ví dụ, benzyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 , trong đó R^5 là C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Theo một số khía cạnh của các phương án này, R^4 là C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) được thế bằng 0 lần R^5 và R^4 còn lại là aralkyl (ví dụ, benzyl) được thế bằng một lần xuất hiện R^5 , trong đó R^5 là C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Theo một số phương án, R^2 là $-NH_2$ và R^1 là $-N(R^3)-C(O)-R^4$, trong đó R^3 là hydro và R^4 là heteroaralkyl (ví dụ, 2-pyridinylmetyl) được thế bằng 0 lần R^5 .

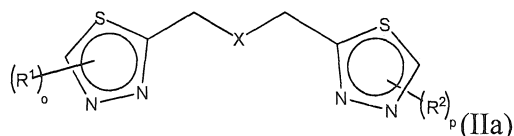
Theo một số phương án, mỗi R^6 là giờ.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (II):



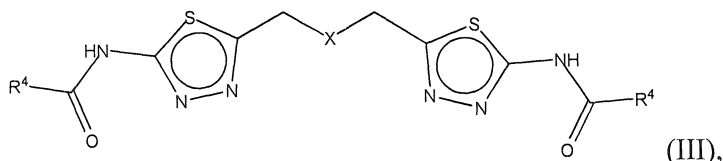
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , o, p, m, n và X là như được định nghĩa trong Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc (II) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (IIa):



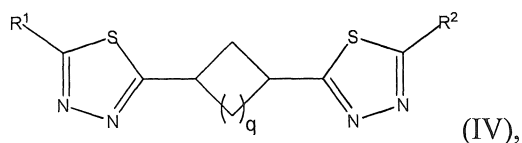
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , o , p và X là như được định nghĩa trong Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (IIa) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (III):



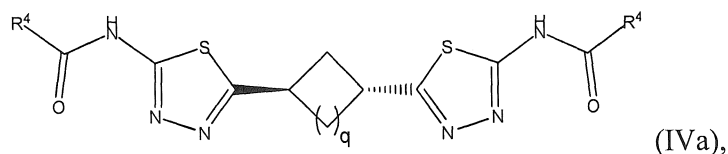
trong đó R^4 , R^5 và X là như được định nghĩa trong Công thức (I).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (IV):



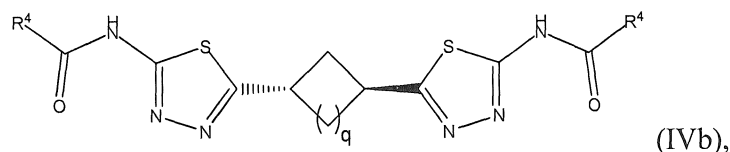
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 là như được định nghĩa trong Công thức (I) và q là 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc (IV) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (IVa):



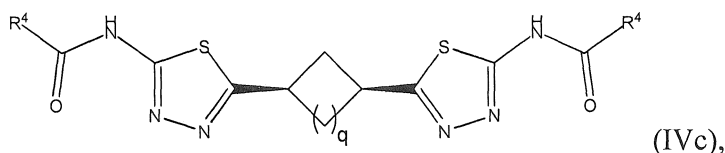
trong đó R^4 , R^5 và q là như được định nghĩa trong Công thức (IV).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc (IV) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (IVb):



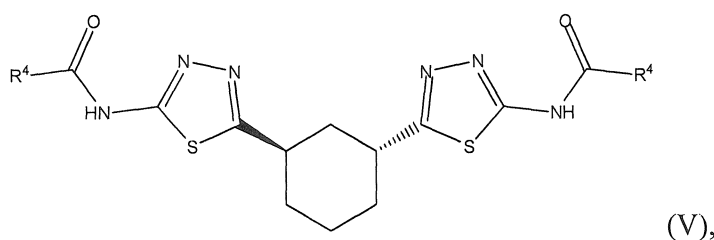
trong đó R^4 , R^5 và q là như được định nghĩa trong Công thức (IV).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc (IV) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (IVc):



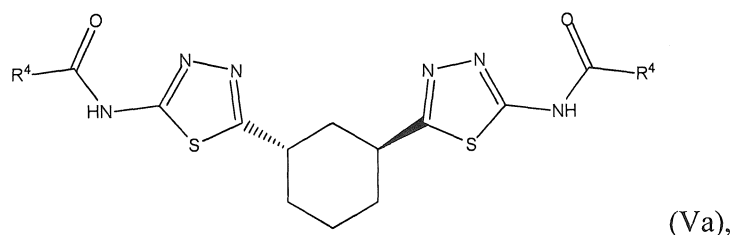
trong đó R^4 , R^5 và q là như được định nghĩa trong Công thức (IV).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (V):



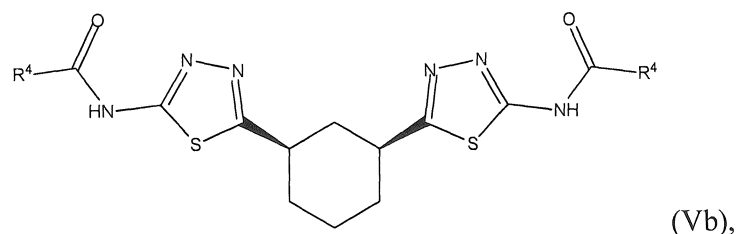
trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl, aralkyl hoặc heteroaralkyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 lần R^5 , trong đó R^5 được chọn từ metyl, metoxy, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, NO_2 , CN, brom hoặc flo. Theo một số phương án có công thức (V), mỗi R^4 là giống nhau. Theo một số phương án có công thức (V), mỗi R^4 là khác nhau.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (Va):



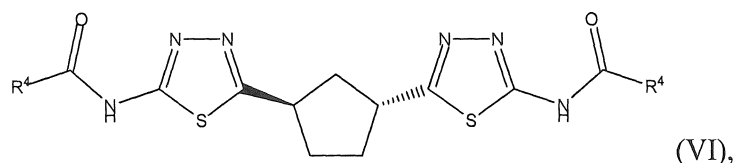
trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl, aralkyl hoặc heteroaralkyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 lần R^5 , trong đó R^5 được chọn từ metyl, metoxy, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, NO_2 , CN, bromo hoặc flo. Theo một số phương án có công thức (Va), mỗi R^4 là giống nhau. Theo một số phương án có công thức (Va), mỗi R^4 là khác nhau.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (Vb):



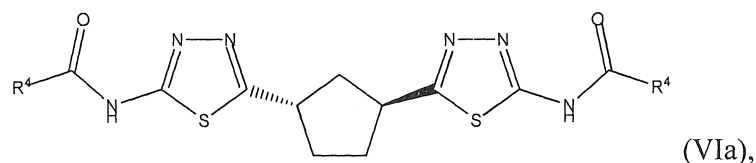
trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl, aralkyl hoặc heteroaralkyl được thế bằng 0, 1 hoặc 2 lần R^5 , trong đó R^5 được chọn từ metyl, metoxy, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, NO_2 , CN, bromo hoặc flo. Theo một số phương án có công thức (Vb), mỗi R^4 là giống nhau. Theo một số phương án có công thức (Vb), mỗi R^4 là khác nhau.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (VI):



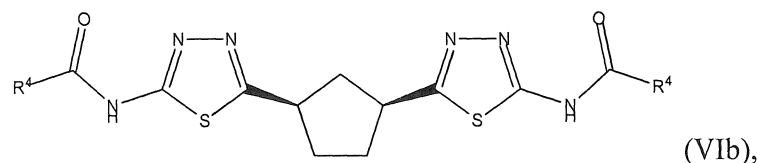
trong đó R^4 là aralkyl được thế bằng 1 lần R^5 , trong đó R^5 là metoxy. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là giống nhau.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (VIa):



trong đó R^4 là aralkyl được thế bằng 1 lần R^5 , trong đó R^5 là metoxy. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là giống nhau.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (VIb):

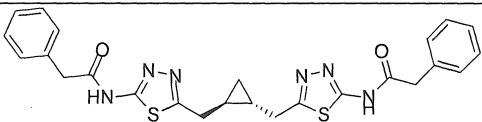
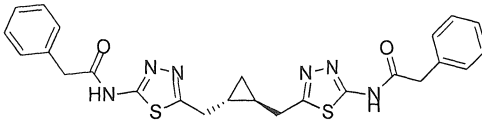
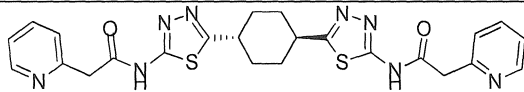
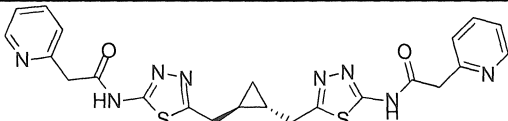
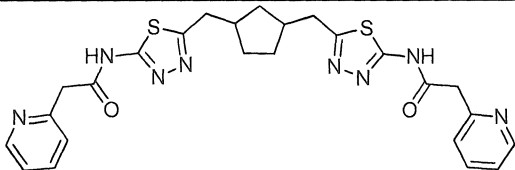
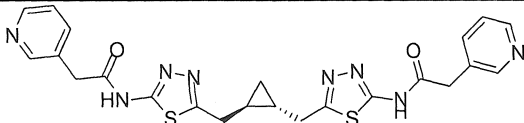
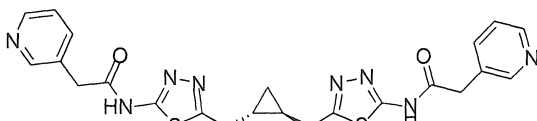


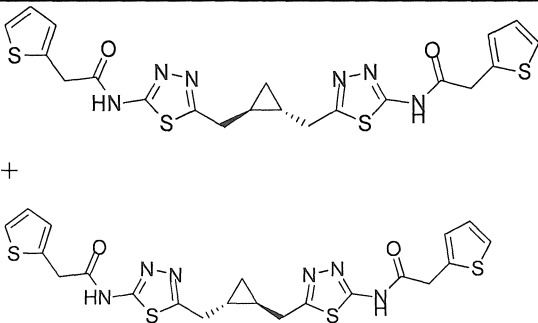
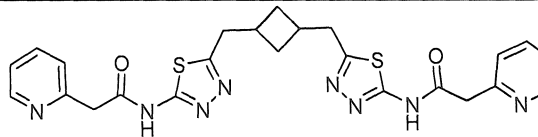
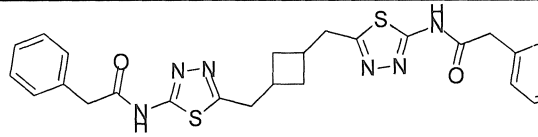
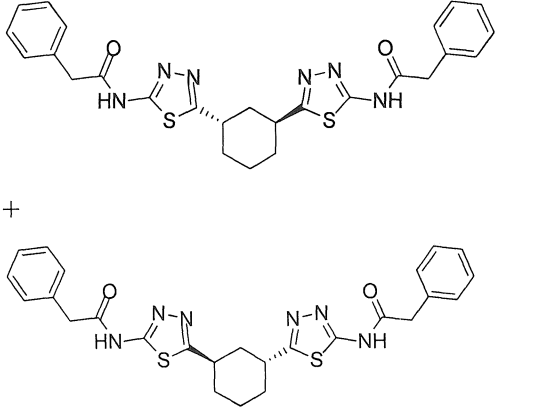
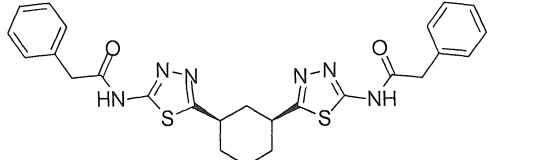
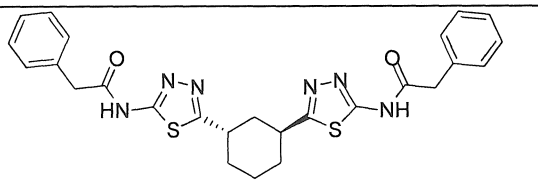
trong đó R^4 là aralkyl được thế bằng 1 lần R^5 , trong đó R^5 là metoxy. Theo một số khía cạnh của các phương án này, mỗi R^4 là giống nhau.

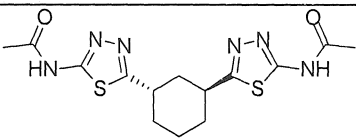
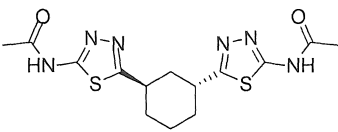
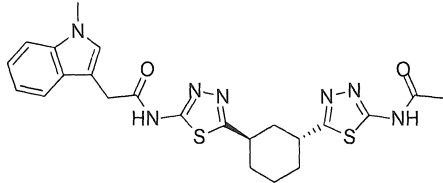
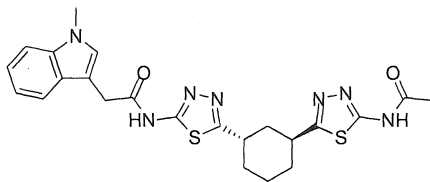
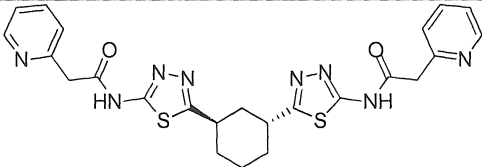
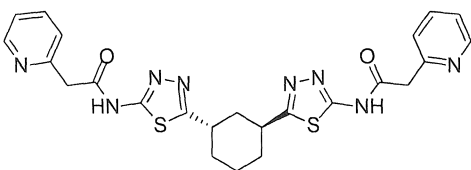
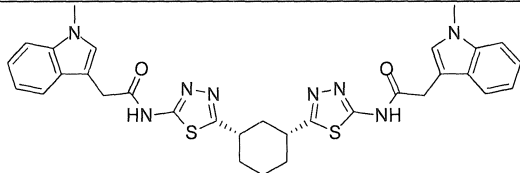
Theo một số phương án nhất định, các hợp chất ví dụ có công thức I bao gồm các hợp chất được mô tả trong bảng 1 và trong các ví dụ. Hợp chất được mô tả ở đây có thể được thử nghiệm về khả năng ức chế glutaminaza, ví dụ, bằng thử nghiệm được mô tả trong các ví dụ. Để đơn giản, hoạt tính ức chế của các hợp chất này được biểu thị dưới dạng IC_{50} được kiểm tra bằng thử nghiệm ở Ví dụ A hoặc Ví dụ B trong bảng 1. Các hợp chất ví dụ được thể hiện trong bảng 1 dưới đây. Như được thể hiện, “A” chỉ chất ức chế của glutaminaza với $IC_{50} < 100$ nM. “B” chỉ chất ức chế của glutaminaza với IC_{50} giữa 100 nM và 500 nM. “C” chỉ chất ức chế của glutaminaza với IC_{50} giữa 500 nM và 1000 nM. “D” chỉ chất ức chế của glutaminaza

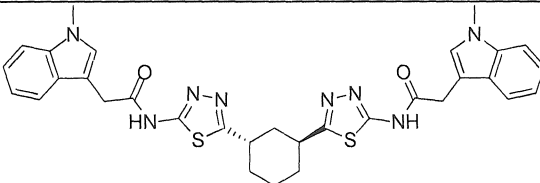
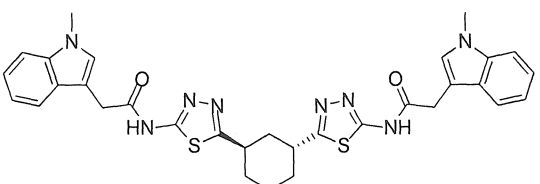
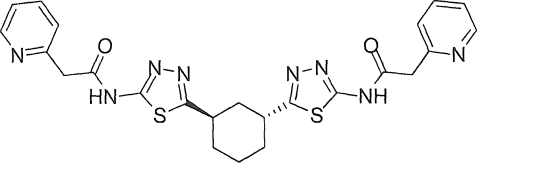
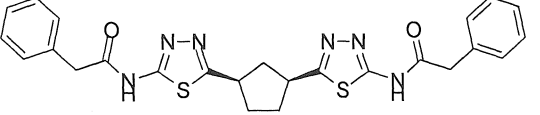
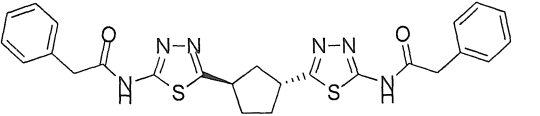
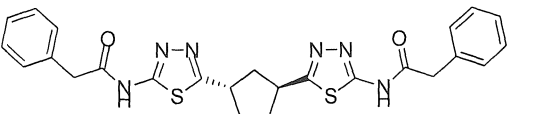
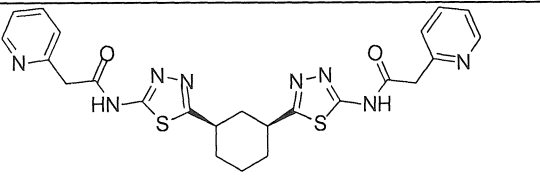
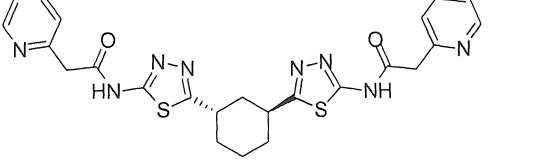
với IC₅₀ giữa 1 μ M và 2 μ M. “E” chỉ chất ức chế của glutaminaza với IC₅₀ giữa 2 μ M và 10 μ M. “N/A” chỉ các hợp chất trong đó IC₅₀ không dùng được.

Bảng 1

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
1	 + 	B
2		C
3	 + 	C
4		E
5	 + 	B

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
6		B
7		E
8		B
9		A
10		D
11		A

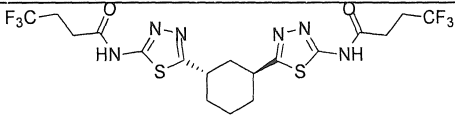
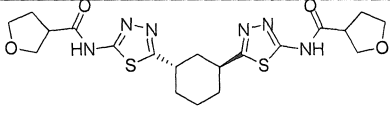
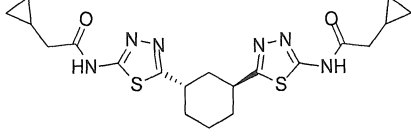
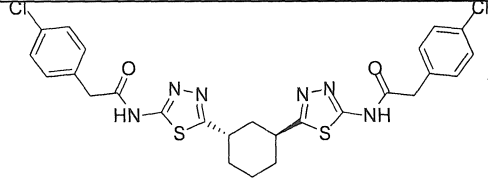
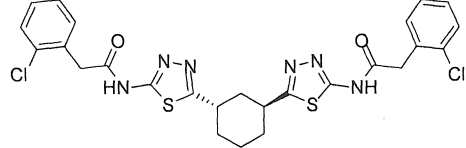
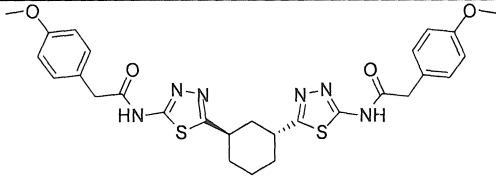
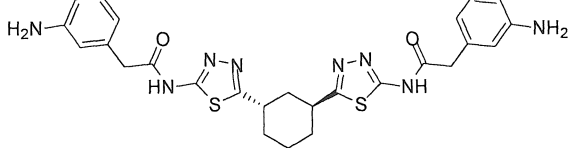
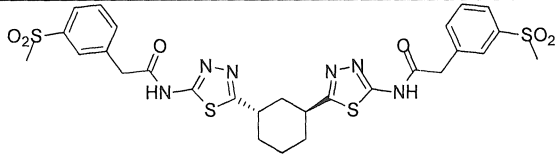
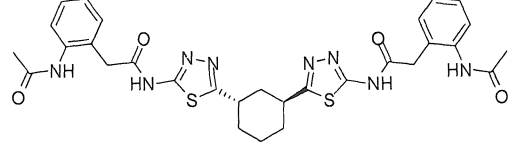
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
12	 + 	C
13	 + 	B
14	 + 	A
15		C

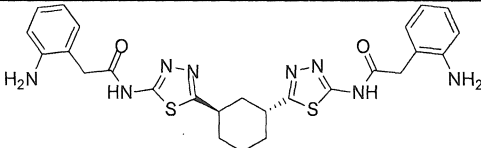
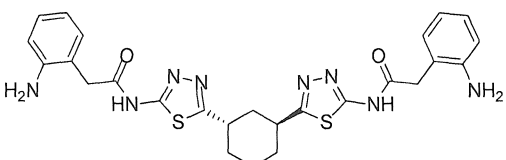
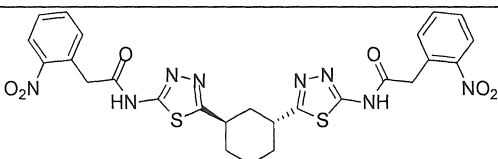
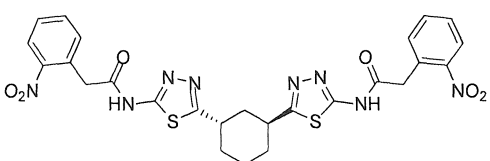
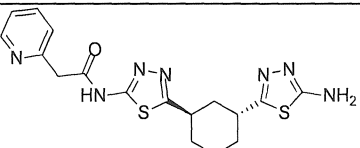
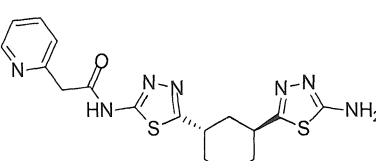
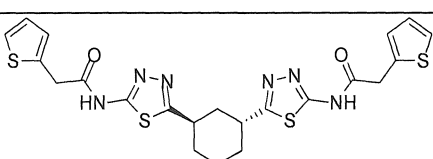
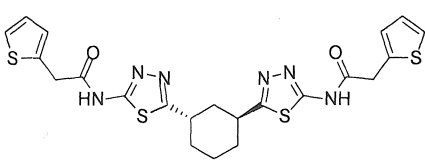
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
16	 + 	B
17		D
18		D
19	 + 	B
20		D
21		A

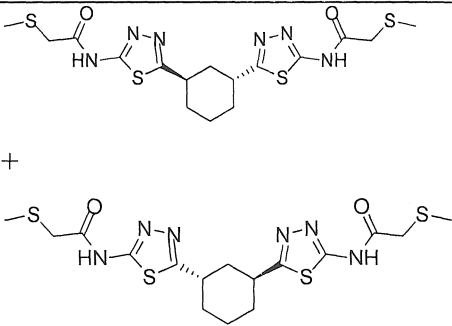
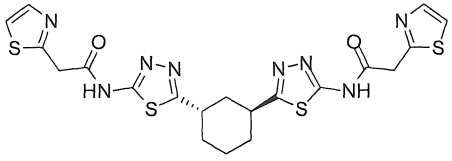
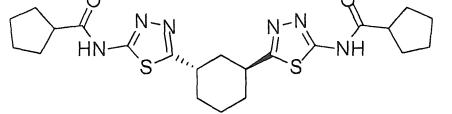
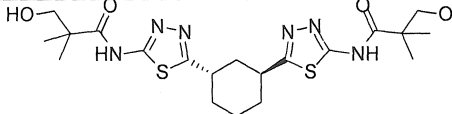
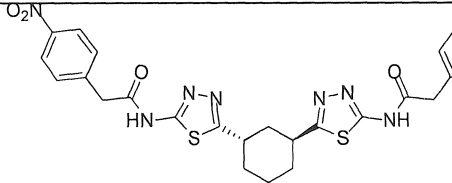
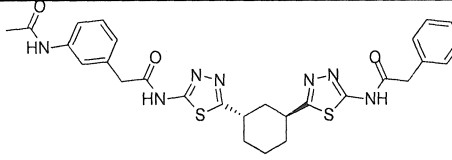
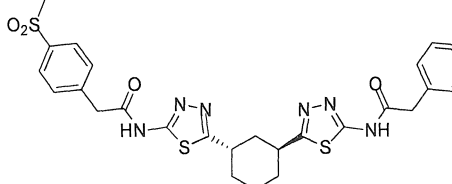
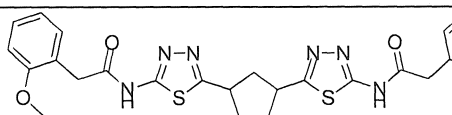
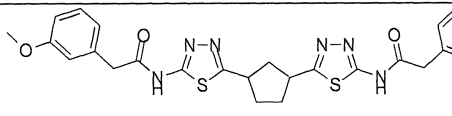
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
22	 +	A
23		B
24	 +	A
25		C
26	 +	B

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
27		A
28		A
29		A
30		A
31		A
32		C
33		A
34		B
35		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
36		D
37		B
38		B
39		D
40		B
41		B
42		A
43		B
44		A
45		B
46		B

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
47		D
48		C
49		B
50		B
51		B
52		A
53		A
54		A
55		B

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
56	 + 	A
57	 + 	B
58	 + 	D
59	 + 	A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
60		C
61		B
62		D
63		C
64		D
65		A
66		A
67		B
68		B

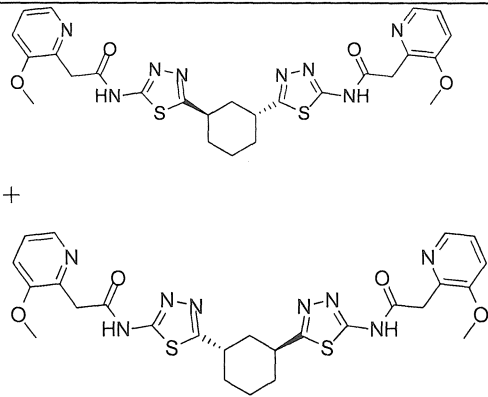
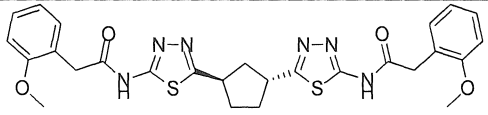
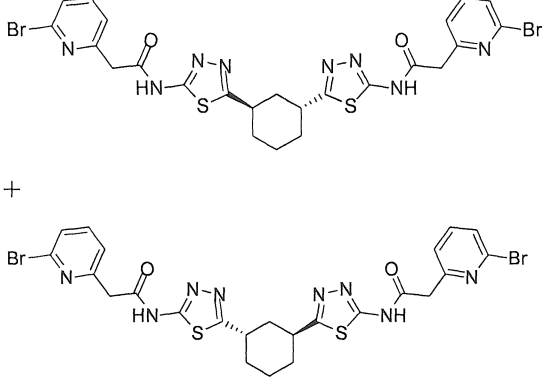
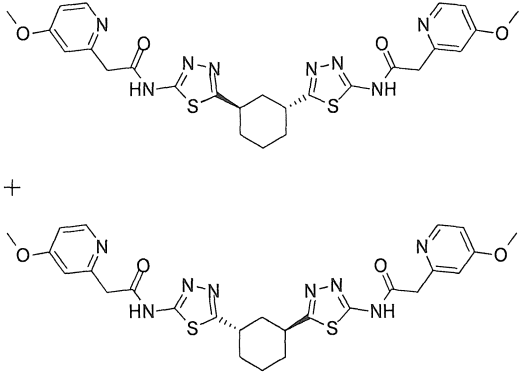
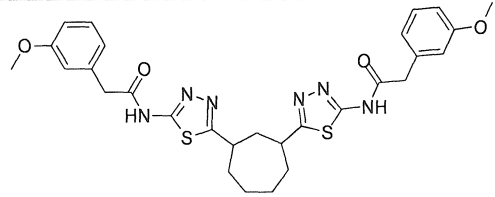
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
69		A
70		A
71		A
72		A
73		A
74		B
75		B
76		A
77		D

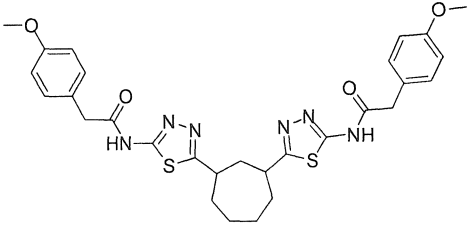
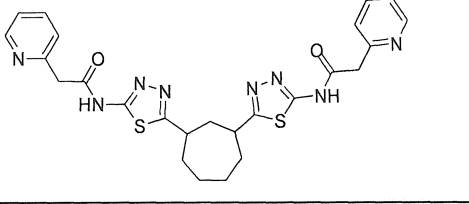
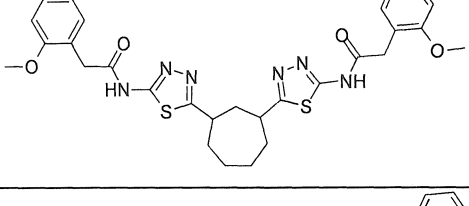
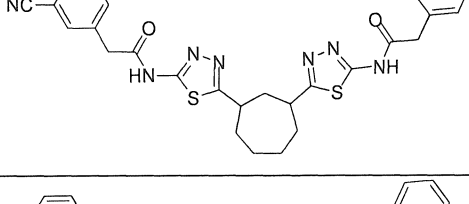
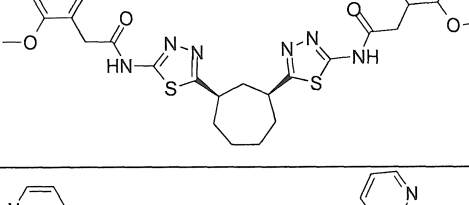
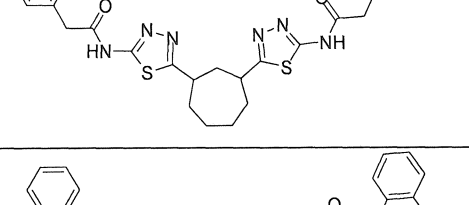
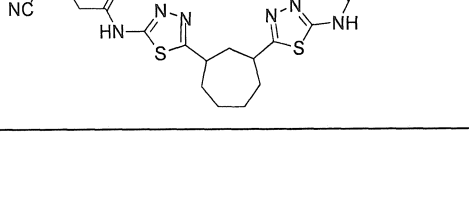
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
78		B
79		A
80		B
81		A
82		C
83		B
84		A
85		C
86		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
87		A
88		B
89		B
90		B
91		B
92		B
93		A
94		A
95		B

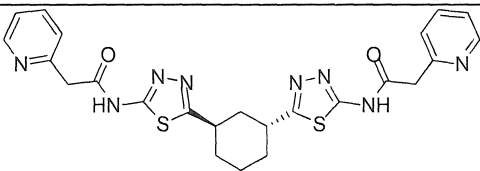
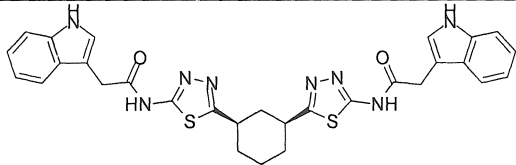
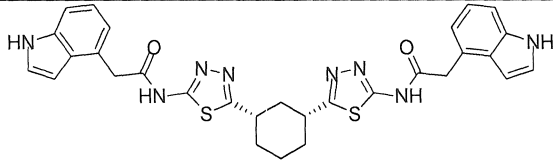
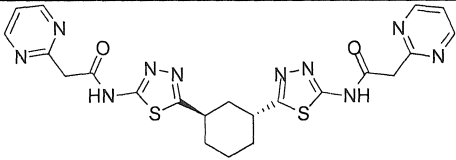
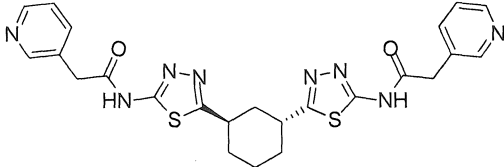
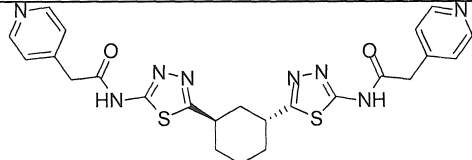
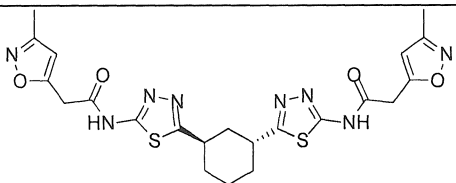
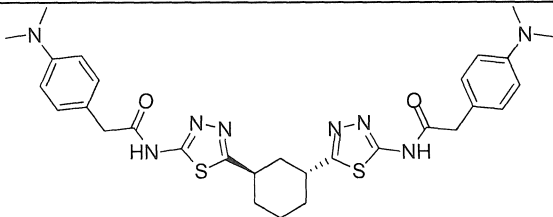
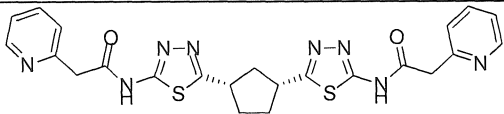
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
96		B
97		B
98		B
99		B
100		A
101		A
102		B
103		B
104		A
105		A

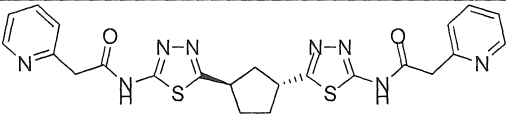
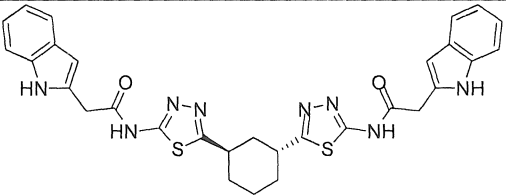
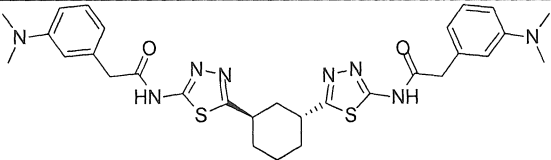
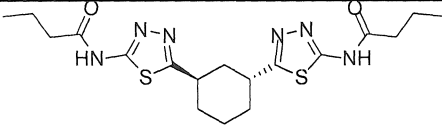
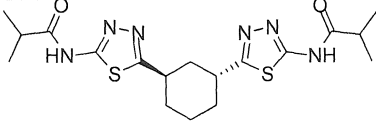
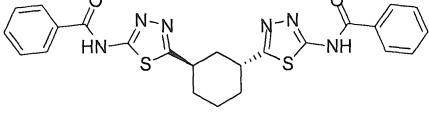
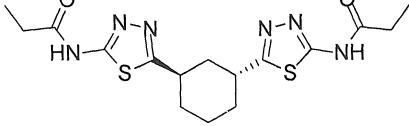
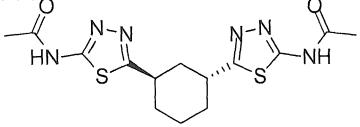
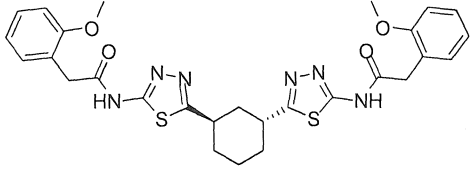
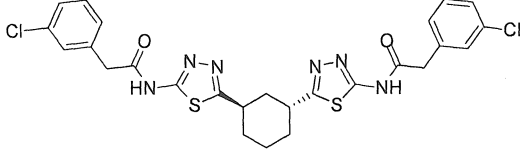
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
106		A
107		B
108		A
109		B
110		B
111		B
112		A
113		A
115		C

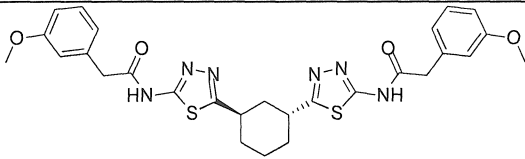
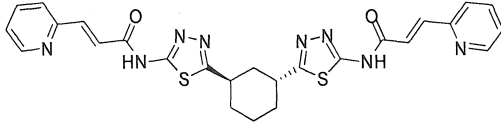
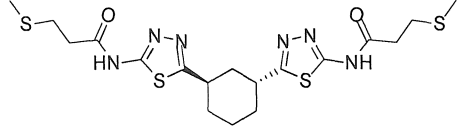
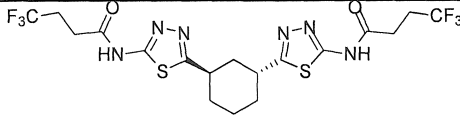
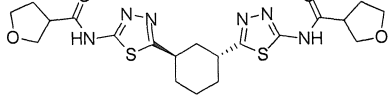
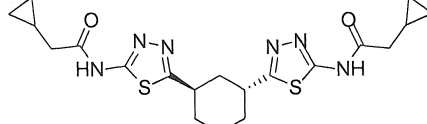
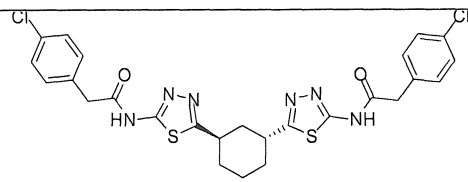
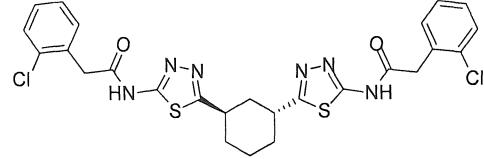
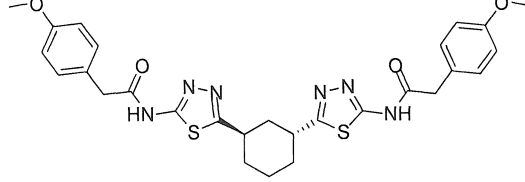
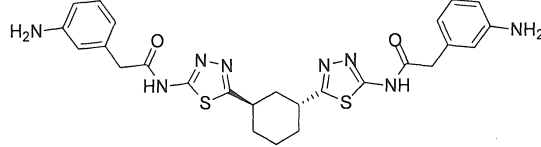
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
116		A
117		C
118		A
119		A
120		C

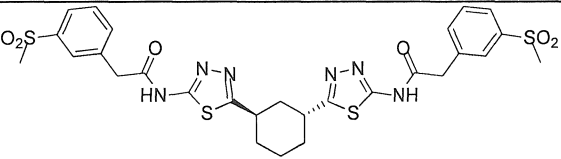
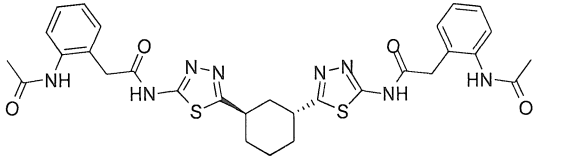
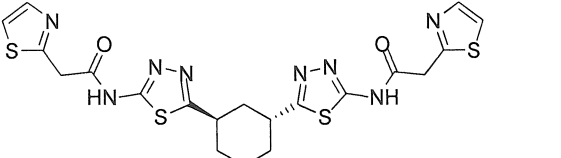
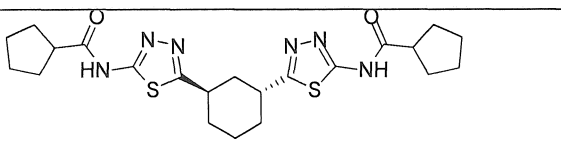
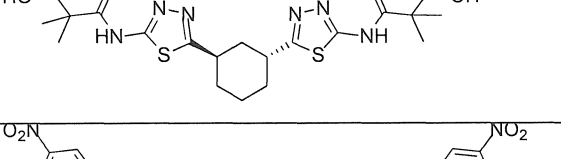
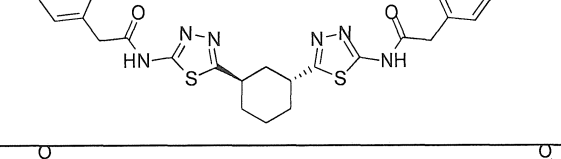
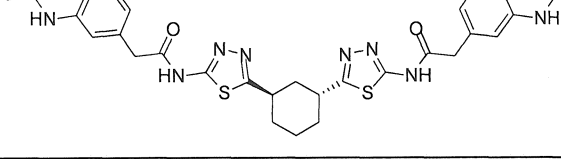
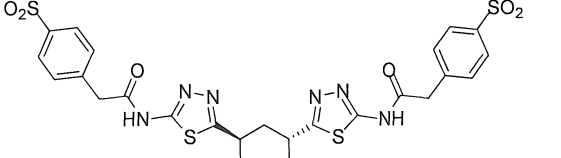
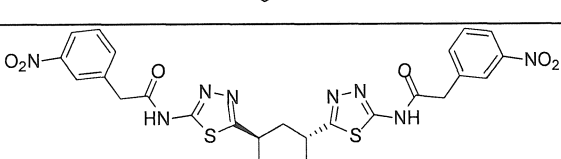
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
121		D
122		D
123		D
124		D
125		D
126		B
127		C

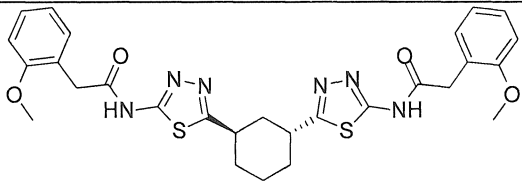
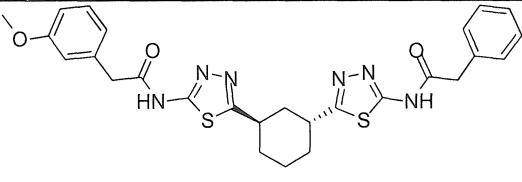
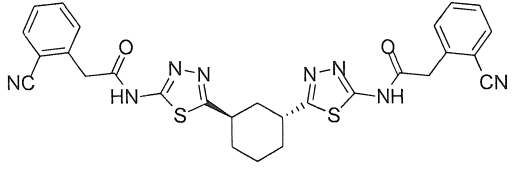
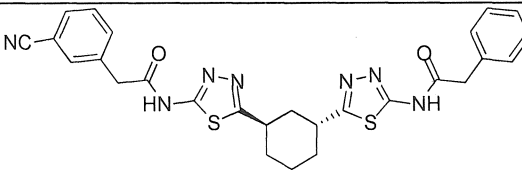
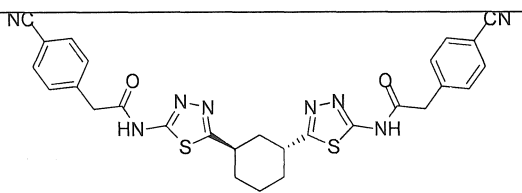
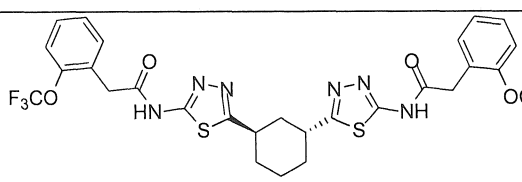
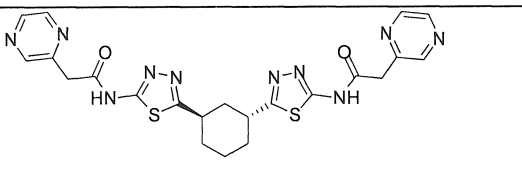
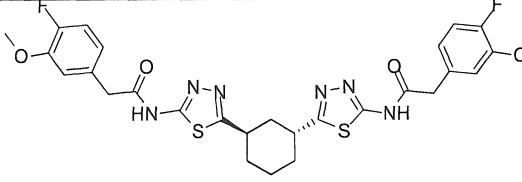
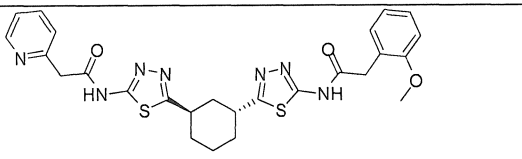
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
128		C
129		C
130		D
131		N/A
132		N/A
133		N/A
134		N/A
135		N/A
136		N/A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
137		N/A
138		N/A
139		N/A
140		N/A
141		N/A
142		N/A
143		N/A
144		N/A
145		N/A

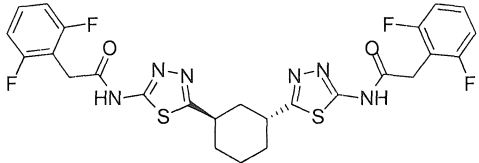
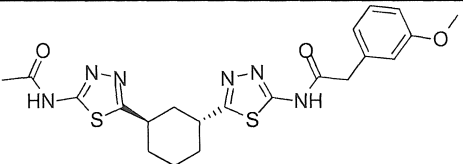
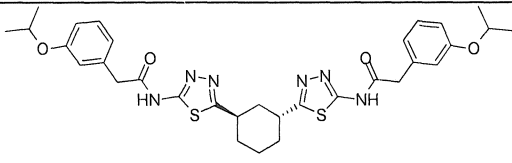
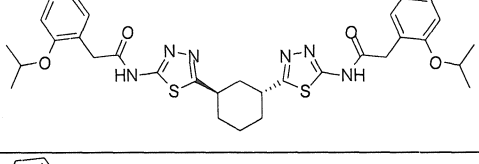
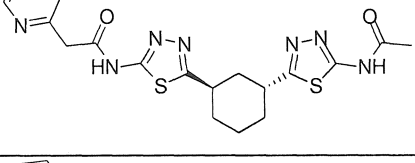
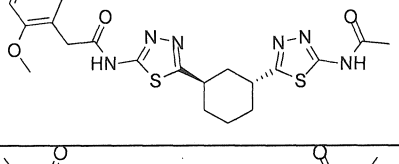
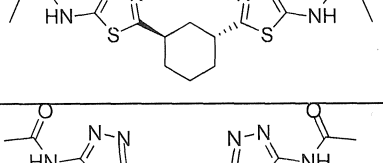
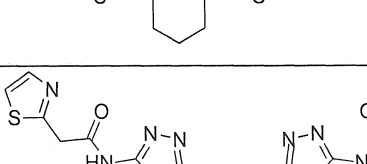
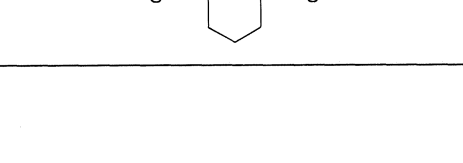
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
146		N/A
147		N/A
148		N/A
149		N/A
150		N/A
151		N/A
152		N/A
153		N/A
154		N/A
155		N/A

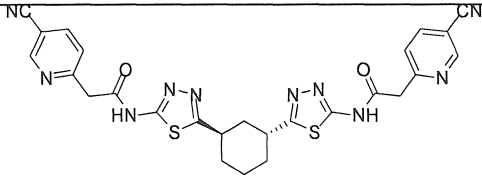
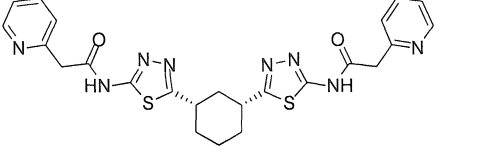
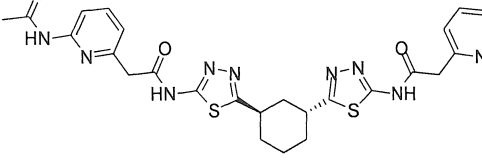
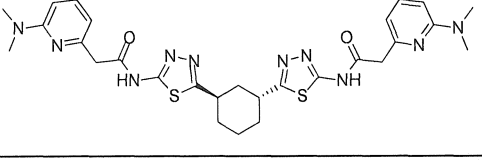
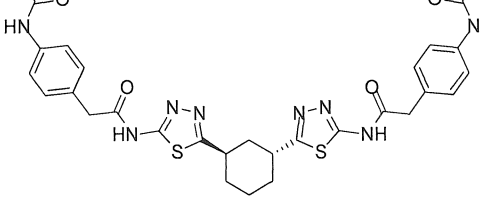
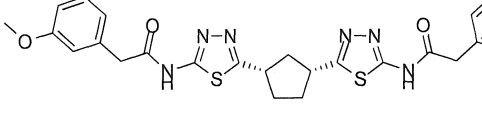
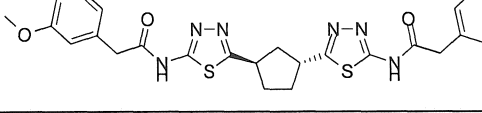
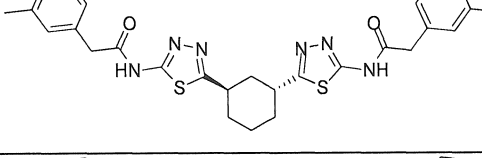
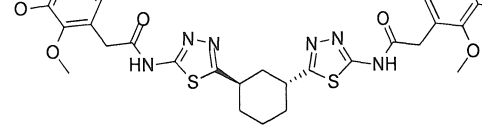
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
156		N/A
157		N/A
158		N/A
159		N/A
160		N/A
161		N/A
162		N/A
163		N/A
164		N/A
165		N/A

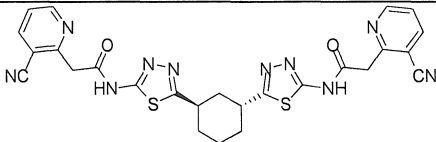
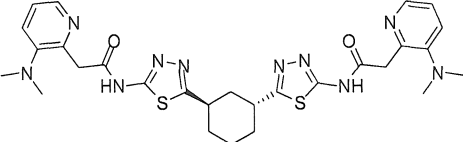
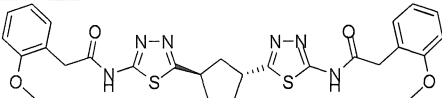
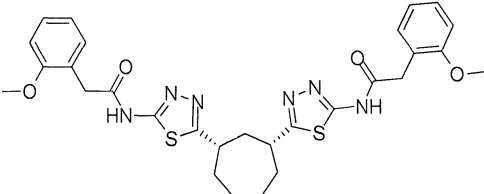
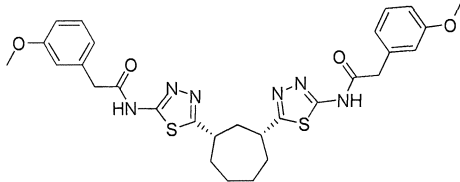
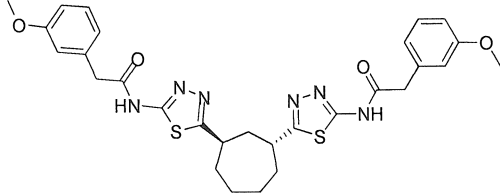
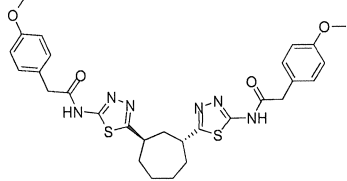
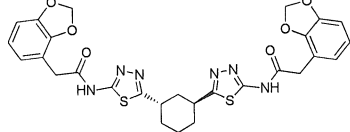
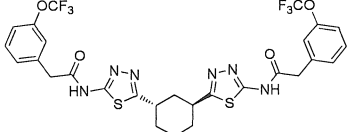
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
166		N/A
167		N/A
168		N/A
169		N/A
170		N/A
171		N/A
172		N/A
173		N/A
174		N/A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
175		N/A
176		N/A
177		N/A
178		N/A
179		N/A
180		N/A
181		N/A
182		N/A
183		N/A

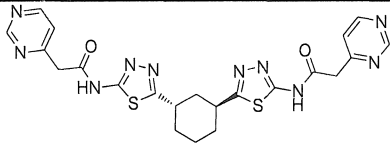
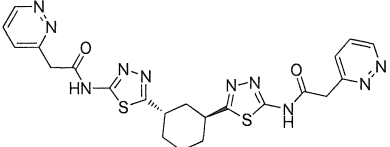
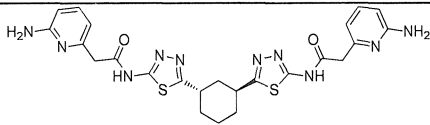
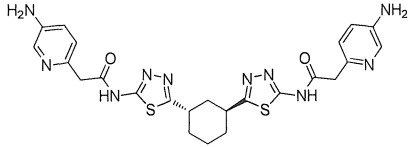
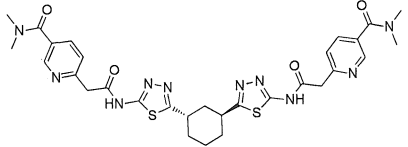
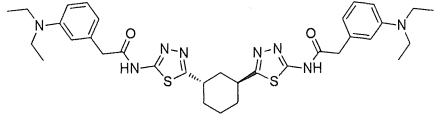
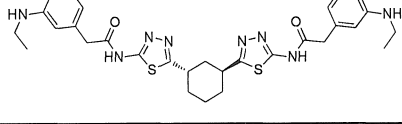
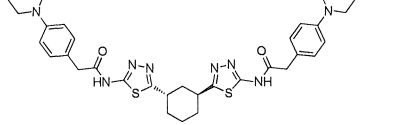
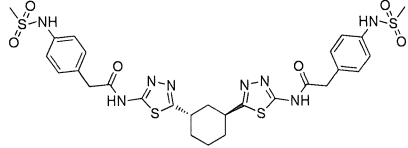
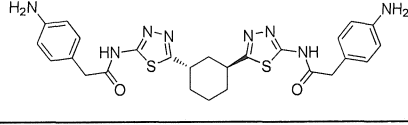
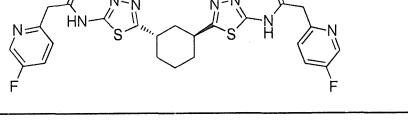
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
184		N/A
185		N/A
186		N/A
187		N/A
188		N/A
189		N/A
190		N/A
191		N/A
192		N/A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
193		N/A
194		N/A
195		N/A
196		N/A
197		N/A
198		N/A
199		N/A
200		N/A
201		N/A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
202		N/A
203		N/A
204		N/A
205		N/A
206		N/A
207		N/A
208		N/A
209		N/A
210		N/A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
211		N/A
212		N/A
213		N/A
214		N/A
215		N/A
216		N/A
217		N/A
218		A
219		D

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
220		B
221		A
222		A
223		A
224		A
225		A
226		A
227		A
228		A
229		A

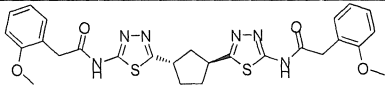
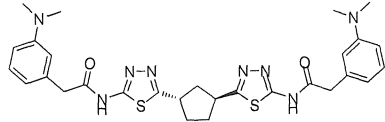
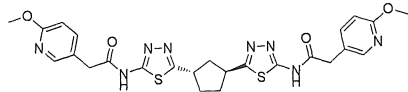
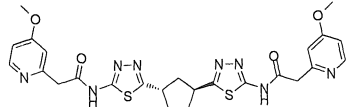
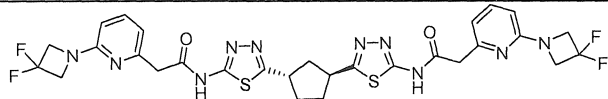
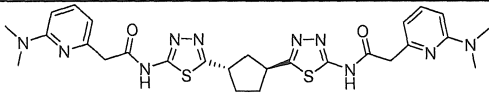
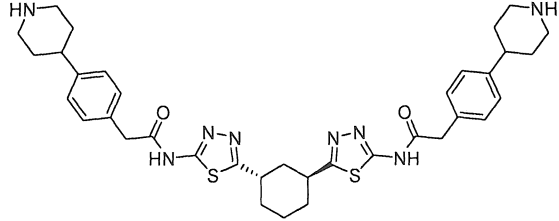
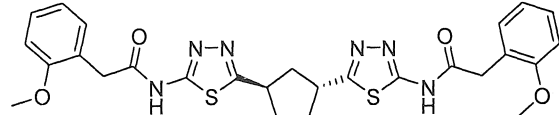
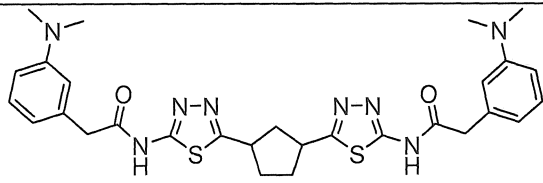
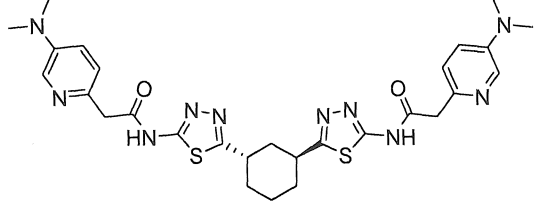
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
230		D
231		B
232		A
233		A
234		B
235		C
236		A
237		C
238		A
239		A
240		A

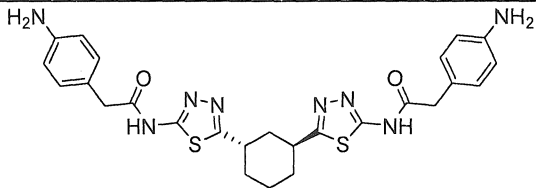
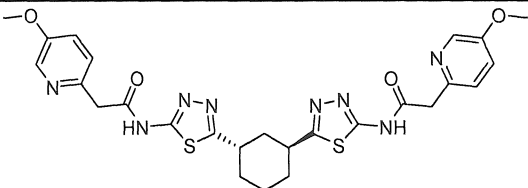
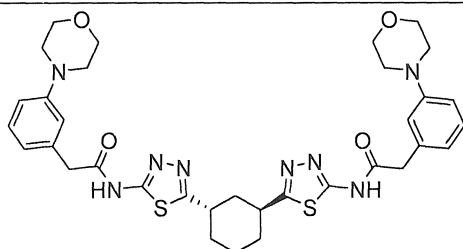
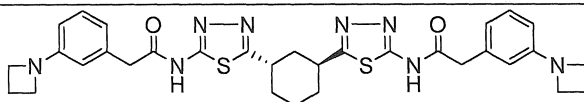
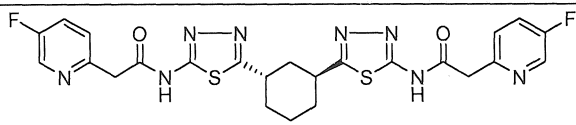
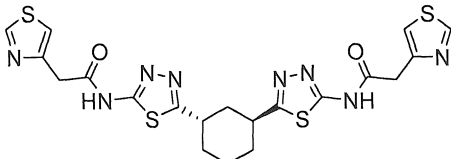
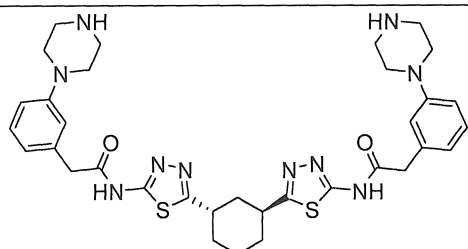
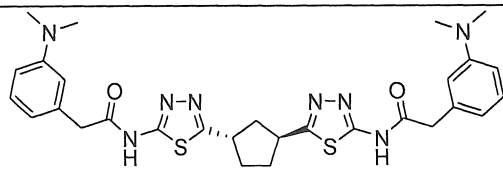
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
241		A
242		A
243		B
244		B
245		A
246		A
247		A
248		A
249		A
250		B
251		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
252		A
253		B
254		B
255		B
256		A
257		A
258		B
259		B
260		B
261		A

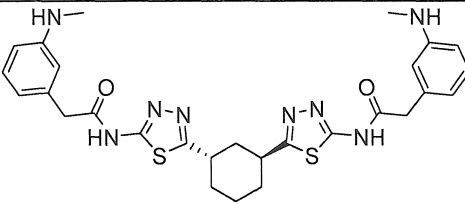
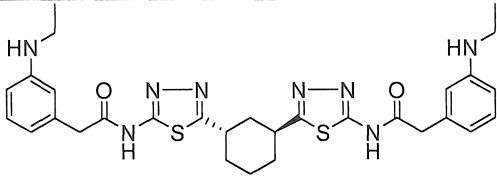
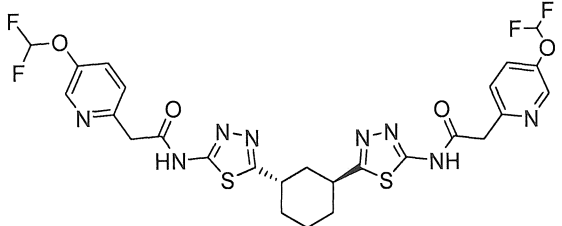
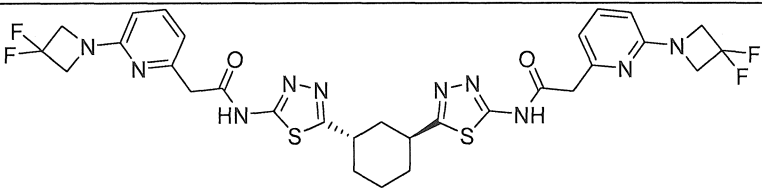
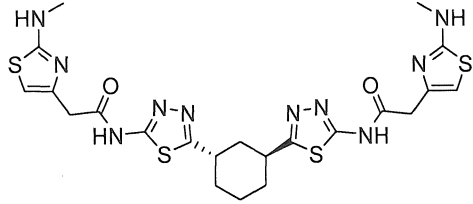
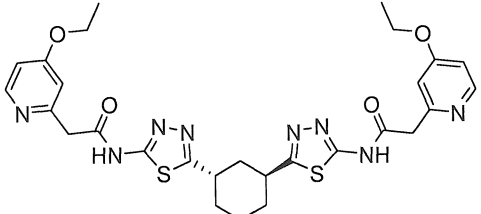
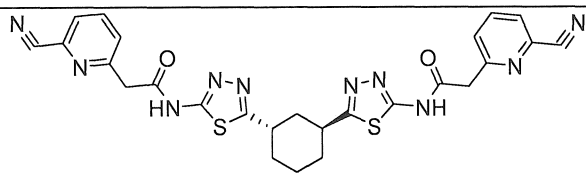
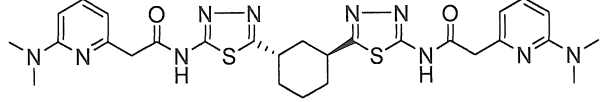
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
262		A
263		A
264		A
265		B
266		A
267		B
268		A
269		B
270		A
271		A
272		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
273		A
274		A
275		A
276		B
277		A
278		B
279		A
280		A
281		A
282		A
283		B

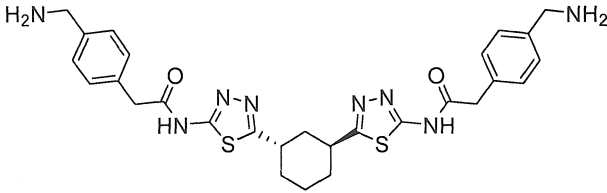
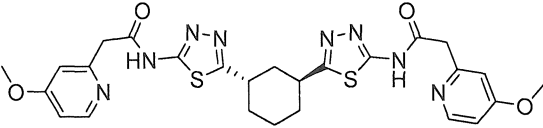
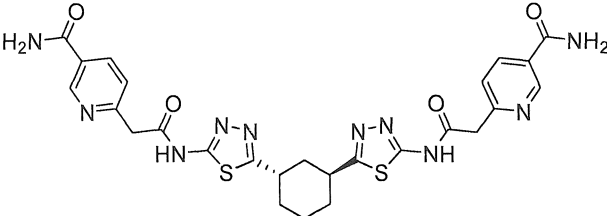
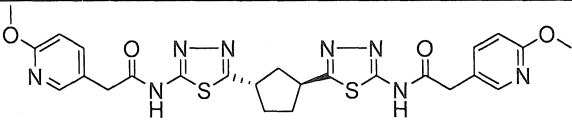
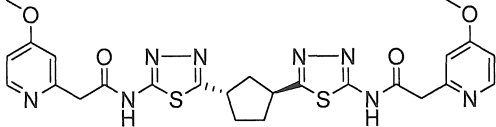
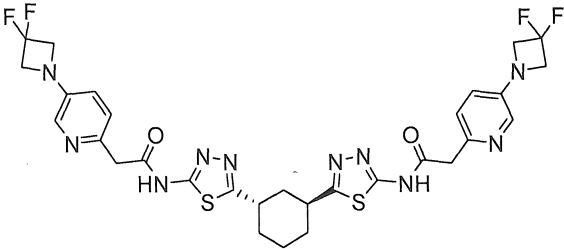
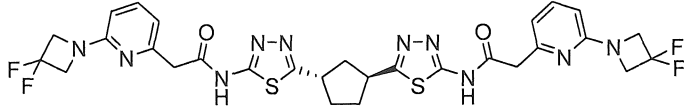
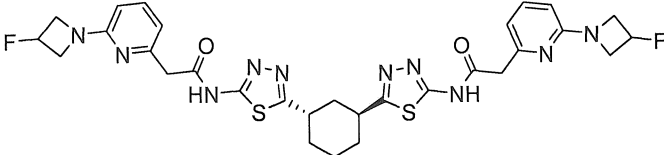
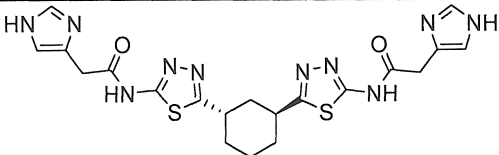
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
284		A
285		A
286		A
287		A
288		A
289		B
290		A
291		A
292		A
293		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
294		A
295		A
296		A
297		A
298		A
299		A
300		A
301		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
302		A
303		A
304		A
305		A
306		A
307		A
308		A
309		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
310		A
311		A
312		A
313		A
314		A
315		A
316		A
317		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
318		A
319		A
320		A
321		A
322		A
323		A
324		A
325		A

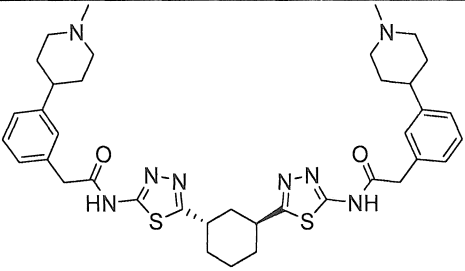
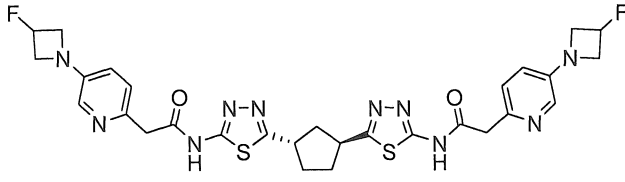
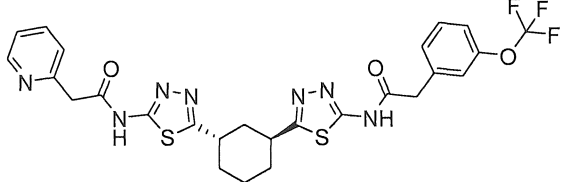
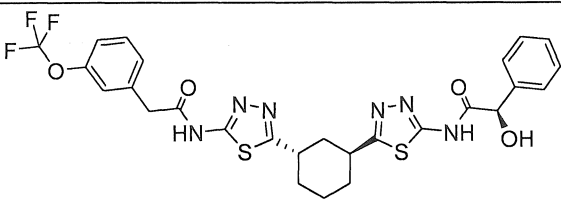
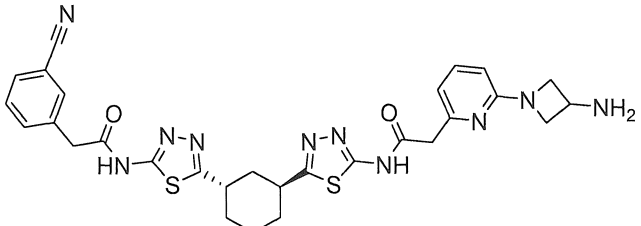
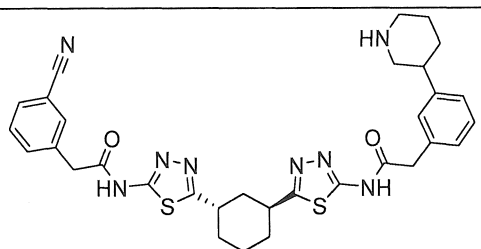
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
326		A
327		A
328		A
329		A
330		A
331		A
332		A
333		A
334		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
335		A
336		A
337		A
338		A
339		A
340		A
341		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
342		A
343		A
344		A
345		A
346		A
347		A
348		A

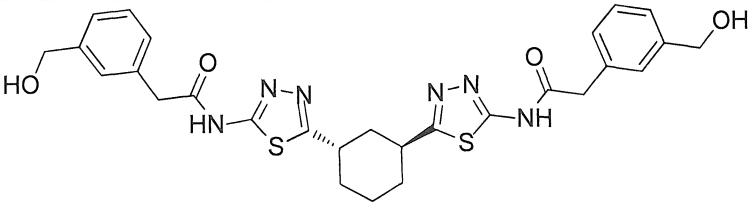
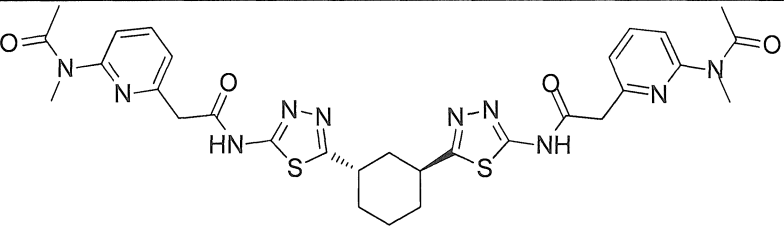
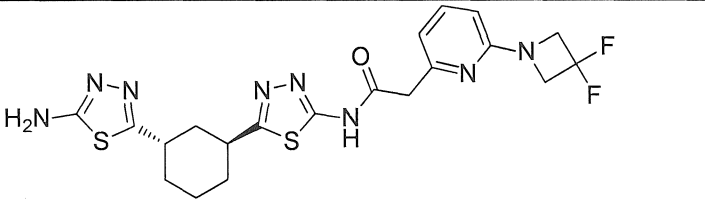
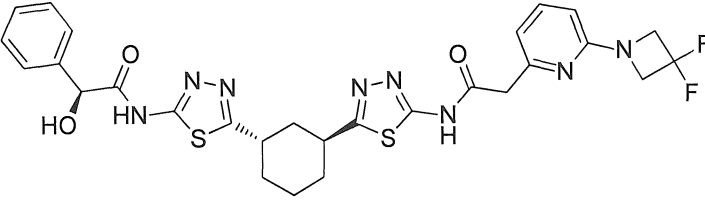
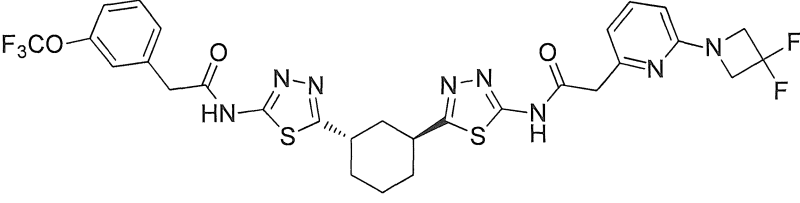
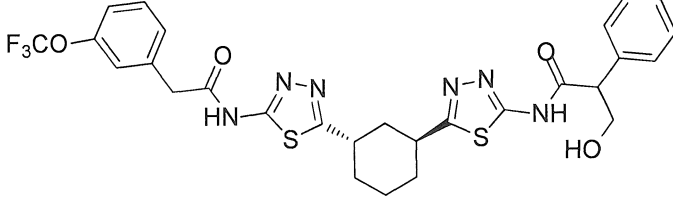
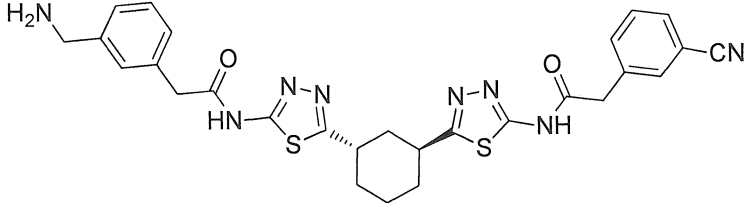
Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
349		A
350		A
350		A
351		A
352		A
353		A
354		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
355		A
356		A
357		A
358		A
359		A
360		A
361		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
362		A
363		A
364		A
365		A
366		A
367		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
368		A
369		A
370		A
371		A
372		A
373		A
374		A
375		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
376		A
377		A
378		A
379		A
380		A
381		A
382		A
383		A

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀
384		A
385		A
386		A
387		A
388		A
389		A
390		A

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được tạo ra nhờ sử dụng các loại kỹ thuật tổng hợp khác nhau như được mô tả trong các ví dụ trong bản mô tả này. Người có hiểu biết trung bình có thể hiểu rằng, các phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức ở đây sẽ là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các bước tổng hợp khác nhau có thể được thực hiện theo trình tự hoặc thứ tự lần lượt để tạo ra hợp chất mong muốn. Sự biến đổi hóa tổng hợp và phương pháp luận về nhóm bảo vệ (bảo vệ và khử bảo vệ) hữu ích trong việc tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này đã được biết trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ, các loại như được mô tả trong R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed, John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); và L. Paquette, ed, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), và các bản tái bản của chúng.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó xuất hiện dưới dạng chất triệt quang và hỗn hợp triệt quang, chất đồng phân đối ảnh đơn, các chất đồng phân không đối ảnh riêng rẽ và hỗn hợp chất đồng phân không đối ảnh. Tất cả các dạng đồng phân này của các hợp chất này hoàn toàn nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có chỉ dẫn ngược lại nếu các hợp chất được đặt tên hoặc minh họa bằng cấu trúc mà không chỉ rõ hóa lập thể và có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, cần hiểu là nó thể hiện tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có của hợp chất. Các hợp chất được đề xuất có thể còn chứa các liên kết (ví dụ, liên kết cacbon-cacbon) hoặc phân tử thể mà có thể hạn chế sự quay của liên kết, ví dụ sự hạn chế nhờ sự có mặt của vòng hoặc liên kết đôi. Do đó, tất cả các đồng phân *cis/trans* và *E/Z* được bao gồm một cách rõ ràng.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này (ví dụ có công thức I) có thể còn chứa một hoặc nhiều nhóm thế đồng vị. Ví dụ, giờ có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^1H , ^2H (D hoặc đotori), và ^3H (T hoặc triti); C có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; O có thể ở dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{16}O và ^{18}O ; và các dạng tương tự. Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng có thể được biểu diễn ở nhiều dạng tautome, trong trường hợp này, rõ ràng bao gồm tất cả các dạng tautome của các hợp chất được mô tả ở đây, mặc dù chỉ một dạng tautome đơn nhất có thể được thể hiện (ví dụ, sự alkyl hóa hệ vòng có thể dẫn đến sự alkyl hóa ở nhiều điểm; tất cả các sản phẩm phản ứng như vậy đều được bao gồm). Tất cả các dạng đồng phân như vậy của các hợp chất này đều được bao gồm. Tất cả các dạng tinh thể của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này đều được bao gồm.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm chính các hợp chất này, cũng như muối, nếu thích hợp. Muối, ví dụ, có thể được tạo ra giữa anion và phần tử thể tích điện dương (ví dụ, amino) trên hợp chất được mô tả ở đây. Các anion thích hợp bao gồm clorua, bromua, iodua, sulfat, nitrat, phosphat, xitrat, metansulfonat, trifloaxetat, và axetat. Tương tự, muối có thể còn được tạo ra giữa cation và phần tử thể tích điện âm (ví dụ, carboxylat) trên hợp chất được mô tả ở đây. Các cation thích hợp bao gồm ion natri, ion kali, ion magie, ion canxi, và cation amoni như ion tetrametylamoni. Ví dụ về tiền được chất được mô tả ở đây bao gồm các este và các dẫn xuất được dụng khác, mà, khi được dùng cho đối tượng, có khả năng tạo ra các hợp chất có hoạt tính.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được biến đổi bằng cách bằng cách đưa vào các nhóm chức thích hợp để tăng cường các đặc tính sinh học được chọn, ví dụ, hướng đích đến mô cụ thể. Các cải biến này là đã được biết trong lĩnh vực này và bao gồm các cải biến mà làm tăng sự thâm nhập sinh học vào các khoang sinh học cụ thể (ví dụ, máu, hệ bạch huyết, hệ thần kinh trung ương), làm tăng khả năng dùng qua đường miệng, làm tăng tính tan để cho phép dùng bằng cách tiêm, thay đổi quá trình chuyển hóa và thay đổi tốc độ đào thải.

Theo phương án thay thế, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng làm nền hoặc khung mà có thể được sử dụng trong kỹ thuật hóa tổ hợp để điều chế các dẫn xuất và/hoặc thư viện hóa học của các hợp chất. Các chất dẫn xuất và thư viện hợp chất này có hoạt tính sinh học và hữu dụng để nhận biết và thiết kế các hợp chất có hoạt tính cụ thể. Các kỹ thuật tổ hợp thích hợp để sử dụng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này đã được biết trong lĩnh vực này như được lấy ví dụ trong tài liệu Obrecht, D. and Villalagrodo, J.M, *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998), và bao gồm các kỹ thuật như kỹ thuật tổng hợp "tách và gộp" hoặc "song song", kỹ thuật pha rắn và pha dung dịch, và kỹ thuật mã hóa (xem, ví dụ, Czarnik, A.W, *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60. Do đó, sáng chế mô tả phương pháp sử dụng các hợp chất được mô tả ở đây để tạo dẫn xuất hoặc thư viện hóa học bao gồm: 1) tạo thân chứa nhiều lỗ; 2) đưa một hoặc nhiều hợp chất được nhận biết bởi các phương pháp được mô tả ở đây vào mỗi lỗ; 3) đưa một hoặc nhiều hóa chất khác vào mỗi lỗ; 4) tách một hoặc nhiều sản phẩm thu được ra khỏi mỗi lỗ. Sáng chế còn mô tả phương pháp sử dụng các hợp chất được mô tả ở đây để tạo dẫn xuất hoặc thư viện hóa học bao gồm: 1) đưa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây gắn vào vật đỡ rắn; 2) xử lý một hoặc nhiều hợp chất được nhận biết bởi các phương pháp được mô tả ở đây gắn vào vật đỡ rắn bằng một hoặc nhiều hóa chất khác; 3) tách một hoặc nhiều sản phẩm thu được ra khỏi vật đỡ rắn này.

Trong các phương pháp nêu trên, "các đầu" hoặc chất nhận biết hoặc gốc gắn nhãn có thể được gắn vào và/hoặc tách ra khỏi các hợp chất được mô tả ở đây hoặc các chất dẫn xuất của chúng, để tạo điều kiện thuận lợi cho việc dò tìm, nhận biết hoặc tách các sản phẩm mong muốn hoặc các chất trung gian của chúng. Các gốc này đã được biết trong lĩnh vực này. Các hóa chất được sử dụng trong các phương pháp nêu trên có thể bao gồm, ví dụ, dung môi, chất phản ứng, chất xúc tác, các chất phản ứng nhóm bảo vệ và nhóm khử bảo vệ và các chất tương tự. Ví dụ về các hóa chất này là các loại xuất hiện trong các đề tài và luận án hóa học tổng hợp và nhóm bảo vệ khác nhau được viện dẫn ở đây.

Định nghĩa

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" chỉ gốc bất kỳ trong số flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "alkyl" chỉ chuỗi hydrocacbon no hoặc không no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ. Ví dụ, C₁-C₁₂ alkyl chỉ ra rằng nhóm này có thể có từ 1 đến 12 (tất cả) nguyên tử cacbon trong nó. Thuật ngữ "alkyl" bao gồm các gốc alkenyl. Thuật ngữ "haloalkyl" chỉ alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halo, và bao gồm các gốc alkyl trong đó tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng halo (ví dụ, perfloalkyl). Các thuật ngữ "arylalkyl" hoặc "aralkyl" chỉ gốc alkyl trong đó nguyên tử hydro của alkyl được thay thế bằng nhóm aryl. Aralkyl bao gồm các nhóm trong đó nhiều hơn một nguyên tử hydro đã được thay thế bằng nhóm aryl. Ví dụ về "arylalkyl" hoặc "aralkyl" bao gồm các nhóm benzyl, 2-phenyletyl, 3-phenylpropyl, 9-floenyl, benzhydryl, và trityl.

Thuật ngữ "alkylen" hoặc "xycloalkylen" chỉ alkyl hoặc xycloalkyl hóa trị hai, ví dụ, -CH₂-, -CH₂CH₂-, và -CH₂CH₂CH₂-.

Thuật ngữ "alkenyl" chỉ mạch hydrocarbon thẳng hoặc phân nhánh chứa 2 đến 12 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm allyl, propenyl, 2-butenyl, 3-hexenyl và 3-octenyl. Một trong các cacbon liên kết đôi có thể tùy ý là điểm gắn phần tử thế alkenyl.

Thuật ngữ "alkoxy" chỉ gốc -O-alkyl. Thuật ngữ "haloalkoxy" chỉ alkoxy trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halo, và bao gồm các gốc alkoxy trong đó tất cả các nguyên tử hydro đã được thay thế bằng halo (ví dụ, perfloalkoxy).

Thuật ngữ "aryl" chỉ hệ vòng hydrocacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, trong đó nguyên tử trên vòng bất kỳ có khả năng thế có thể được thế (ví dụ, bởi một hoặc nhiều phần tử thế). Ví dụ về các gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl, naphtyl, và anthraxenyl. Trừ khi có quy định khác, nguyên tử trên vòng bất kỳ trong aryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thuật ngữ “xycloalkyl” như được sử dụng ở đây bao gồm các nhóm hydrocacbon không thơm một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc nhiều vòng có 3 đến 12 nguyên tử cacbon. Nguyên tử trên vòng thế được bất kỳ có thể được thế (ví dụ, bằng một hoặc nhiều phần tử thế). Các nhóm xycloalkyl có thể chứa các vòng dung hợp hoặc spiro. Các vòng dung hợp là các vòng cùng có nguyên tử cacbon chung. Ví dụ về các gốc xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclohexyl, metylxyclohexyl, adamantyl, và norbornyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm xycloalkyl.

Các thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "nhóm dị vòng" chỉ cấu trúc vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, vòng có 3 đến 14 cạnh, tốt hơn là vòng 3 đến 7 cạnh), cấu trúc của chúng bao gồm một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N và S. Các nhóm heteroxyclyl hoặc dị vòng có thể chứa vòng dung hợp hoặc spiro. Các dị vòng cũng có thể là đa vòng, với mỗi nhóm có, ví dụ, 5 đến 7 phần tử trên vòng. Thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “nhóm dị vòng” bao gồm các cấu trúc heteroxyclyl no hoặc no một phần. Dị nguyên tử có thể tùy ý là vị trí gắn nhóm thế của heteroxyclyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ hệ vòng thơm 5-14 cạnh (tức là, một vòng 5-8 cạnh, hai vòng 8-12 cạnh, hoặc ba vòng 11-14 cạnh) có 1-3 dị nguyên tử trên vòng nếu là vòng đơn, 1-6 dị nguyên tử trên vòng nếu là vòng đôi, hoặc 1-9 dị nguyên tử trên vòng nếu là vòng ba, các dị nguyên tử trên vòng này độc lập được chọn từ O, N, và S (ví dụ, lần lượt 1-3, 1-6, hoặc 1-9 dị nguyên tử trên vòng là N, O, hoặc S nếu là vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba). Nguyên tử trên vòng thế được bất kỳ có thể được thế (ví dụ, bằng một hoặc nhiều phần tử thế).

Các hệ vòng đôi và vòng ba mà chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử và cả các vòng thơm và không thơm trong đó vị trí gắn từ hệ vòng đến phần còn lại của phân tử là qua vòng không thơm được xem là các nhóm heteroxyclyl. Các hệ vòng đôi và vòng ba trong đó aryl hoặc heteroaryl được dung hợp với xycloalkyl hoặc heteroxyclyl và vị trí gắn từ hệ vòng đến phần còn lại của phân tử là qua vòng thơm được xem là nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Thuật ngữ “heteroxyclylalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm dị vòng.

Các thuật ngữ “hetaralkyl” và “heteroaralkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl. Các dị nguyên tử trên vòng của các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm N-O, S(O), và S(O)₂.

Các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl, riêng rẽ hoặc là một phần của một nhóm (ví dụ, phần aryl của nhóm aralkyl), tùy ý được thế ở một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng, trừ khi có quy định khác, phần tử thế độc lập được chọn từ: halo, -C≡N, C₁-C₄

alkyl, =O, -OR^b, -OR^{b'}, -SR^b, -SR^{b'}, -(C₁-C₄ alkyl)-N(R^b)(R^{b'}), -(C₁-C₄ alkyl)-N(R^b)(R^{b'}), -N(R^b)(R^{b'}), -N(R^b)(R^{b'}), -O-(C₁-C₄ alkyl)-N(R^b)(R^{b'}), -O-(C₁-C₄ alkyl)-N(R^b)(R^{b'}), -(C₁-C₄ alkyl)-O-(C₁-C₄ alkyl)-N(R^b)(R^{b'}), -(C₁-C₄ alkyl)-O-(C₁-C₄ alkyl)-N(R^b)(R^{b'}), -C(O)-N(R^b)(R^{b'}), -(C₁-C₄ alkyl)-C(O)-N(R^b)(R^{b'}), -(C₁-C₄ alkyl)-C(O)-N(R^b)(R^{b'}), -OR^{b'}, R^{b'}, -C(O)(C₁-C₄ alkyl), -C(O)R^{b'}, -C(O)N(R^{b'})(R^b), -N(R^b)C(O)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^{b'}), -N(R^b)SO₂(R^b), -SO₂N(R^b)(R^{b'}), -N(R^b)SO₂(R^{b'}), và -SO₂N(R^b)(R^{b'}), trong đó any alkyl phần tử thể tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), halo, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), hoặc -N(C₁-C₄ alkyl)₂;

mỗi R^b độc lập được chọn từ hydro, và -C₁-C₄ alkyl; hoặc

hai R^b kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết vào để tạo ra heterocyclyl 4 đến 8 cạnh tùy ý chứa một dị nguyên tử khác được chọn từ N, S, và O; và

mỗi R^{b'} độc lập được chọn từ C₃-C₇ carboxyl, phenyl, heteroaryl, và heterocyclyl, trong đó một hoặc nhiều vị trí thế được trên các nhóm thế phenyl, xycloalkyl, heteroaryl hoặc dị vòng này tùy ý còn được thế bằng một hoặc nhiều -(C₁-C₄ alkyl), -(C₁-C₄ floalkyl), -OH, -O-(C₁-C₄ alkyl), -O-(C₁-C₄ floalkyl), halo, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), hoặc -N(C₁-C₄ alkyl)₂.

Nhóm heterocyclyl, riêng rẽ hoặc dưới dạng một phần của một nhóm, tùy ý được thế trên một hoặc nhiều nguyên tử nitơ thế được bất kỳ bằng oxo (=O), -C₁-C₄ alkyl, hoặc C₁-C₄ alkyl được thế bằng flo.

Thuật ngữ “được thế” chỉ việc thay thế nguyên tử hydro bằng một nhóm khác.

Thuật ngữ “chọn lọc” nghĩa là ức chế glutaminaza hơn 2 lần, 3 lần, 4 lần, 5 lần, 6 lần, hoặc 10 lần so với các đích khác.

Thuật ngữ “chất ức chế” như được sử dụng ở đây nghĩa là tác nhân mà làm chậm, dừng, giảm hoặc bất hoạt theo cách đo được hoạt tính enzym của glutaminaza để làm giảm đến mức mà nhỏ hơn mức hoạt tính bình thường của glutaminaza. Các chất ức chế glutaminaza có thể là các peptit hoặc axit nucleic (ví dụ, glutamat). Tác nhân này có thể được đánh giá để xác định xem nó có phải là chất ức chế không bằng cách đo trực tiếp hoặc gián tiếp hoạt tính của glutaminaza khi gặp tác nhân này. Hoạt tính của tác nhân có thể được đo, ví dụ, dựa trên chất đối chứng. Trong một số trường hợp, hoạt tính đo được của tác nhân là đối với việc ức chế glutaminaza.

Các thuật ngữ “thu” hoặc “có được” được sử dụng ở đây chỉ việc đạt được sự chiếm hữu đối với thực thể vật lý, hoặc giá trị, *ví dụ*, giá trị số, bằng cách “thu trực tiếp” hoặc “thu gián tiếp” thực thể vật lý hoặc trị số này. “Thu trực tiếp” nghĩa là thực hiện quy trình (*ví dụ*, thực hiện phương pháp phân tích hoặc tổng hợp) để thu được thực thể vật lý hoặc trị số. “Thu gián tiếp” chỉ việc nhận được thực thể vật lý hoặc giá trị từ nguồn hoặc bộ phận khác (*ví dụ*,

phòng thí nghiệm thứ ba mà trực tiếp thu thực thể vật lý hoặc giá trị). Việc thu trực tiếp thực thể vật lý bao gồm việc thực hiện quy trình bao gồm thay đổi về vật lý ở vật chất vật lý, *ví dụ*, vật liệu ban đầu. Các thay đổi ví dụ bao gồm việc tạo thực thể vật lý từ hai hoặc nhiều vật liệu ban đầu, cắt hoặc phân đoạn vật chất, tách hoặc tinh chế vật chất, kết hợp hai hoặc nhiều thực thể rời thành hỗn hợp, thực hiện phản ứng hóa học mà bao gồm việc bẻ gãy hoặc tạo liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị. Việc thu trực tiếp một giá trị bao gồm việc thực hiện quy trình mà bao gồm sự thay đổi vật lý ở mẫu hoặc một vật chất khác, *ví dụ*, thực hiện quy trình phân tích mà bao gồm sự thay đổi vật lý ở vật chất, *ví dụ*, mẫu, chất phân tích, hoặc chất phản ứng (đôi khi được gọi là “phân tích vật lý”), thực hiện phương pháp phân tích, *ví dụ*, phương pháp mà bao gồm một hoặc nhiều bước sau: tách hoặc tinh chế vật chất, *ví dụ*, chất phân tích, hoặc đoạn hoặc dẫn xuất khác của chúng, từ một chất khác; kết hợp chất phân tích, hoặc phân đoạn hoặc dẫn xuất của chúng, với một chất khác, *ví dụ*, dung dịch đệm, dung môi, hoặc chất phản ứng; hoặc thay đổi cấu trúc của chất phân tích, hoặc đoạn hoặc dẫn xuất khác của chúng, *ví dụ*, bằng cách bẻ gãy hoặc tạo liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị, giữa nguyên tử thứ nhất và thứ hai của chất phân tích; hoặc bằng cách thay đổi cấu trúc của chất phản ứng, hoặc đoạn hoặc dẫn xuất khác của chúng, *ví dụ*, bằng cách bẻ gãy hoặc tạo liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị, giữa nguyên tử thứ nhất và thứ hai của chất phản ứng này.

Thuật ngữ “thu mẫu” được sử dụng ở đây chỉ việc thu được mẫu, *ví dụ*, mẫu mô hoặc mẫu axit nucleic, bằng cách “thu trực tiếp” hoặc “thu gián tiếp” mẫu này. “Thu trực tiếp mẫu” nghĩa là thực hiện quy trình (*ví dụ*, thực hiện phương pháp vật lý như phẫu thuật hoặc chiết) để thu được mẫu. “Thu mẫu gián tiếp” chỉ việc nhận được mẫu từ nguồn hoặc bộ phận khác (*ví dụ*, phòng thí nghiệm thứ ba mà trực tiếp thu mẫu). Việc thu trực tiếp mẫu bao gồm việc thực hiện quy trình mà bao gồm sự thay đổi vật lý về chất vật lý, *ví dụ*, nguyên liệu ban đầu, như mô, *ví dụ*, mô trong người bệnh là người hoặc mô mà đã được tách ra từ người bệnh. Các thay đổi ví dụ bao gồm việc tạo thực thể vật lý từ nguyên liệu ban đầu, cắt hoặc cắt nhỏ mô; tách hoặc tinh chế vật chất (*ví dụ*, mẫu mô hoặc mẫu axit nucleic); kết hợp hai hoặc nhiều thực thể tách rời thành hỗn hợp; thực hiện phản ứng hóa học mà bao gồm việc bẻ gãy hoặc tạo liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị. Việc thu trực tiếp mẫu bao gồm việc thực hiện quy trình mà bao gồm sự thay đổi vật lý ở mẫu hoặc một vật chất khác, *ví dụ*, như được mô tả ở trên.

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ “thấp” của sự biểu hiện của E-cadherin so với chuẩn tham chiếu chỉ mức thấp, giảm hoặc không có sự biểu hiện của E-cadherin so với mức biểu hiện của E-cadherin ở tế bào biểu mô như được đặc trưng bởi các phương pháp đã biết

trong lĩnh vực này, ví dụ, trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancel Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancel 2(6):442).

Như được sử dụng ở đây, mức vimentin “cao” so với chuẩn tham chiếu chỉ mức biểu hiện vimentin cao hoặc tăng so với mức biểu hiện vimentin ở tế bào biểu mô như được đặc trưng bởi các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancel Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancel 2(6):442).

Như được sử dụng ở đây, mức biểu hiện pyruvat carboxylaza “thấp” hoặc “giảm” so với chuẩn tham chiếu chỉ mức biểu hiện của E-cadherin thấp, giảm hoặc không có so với mức biểu hiện của E-cadherin ở tế bào biểu mô như được đặc trưng bởi các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancel Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancel 2(6):442).

Như được sử dụng ở đây, “bệnh ung thư” và “khối u” là các thuật ngữ đồng nghĩa. Thuật ngữ “bệnh ung thư” hoặc “khối u” chỉ sự có mặt của các tế bào có các đặc tính điển hình của tế bào gây bệnh ung thư, như sự tăng sinh không kiểm soát, tính bất tử, khả năng di căn, tốc độ sinh trưởng và tăng sinh nhanh, và một số đặc tính về hình thái đặc trưng nhất định. Các tế bào ung thư thường ở dạng khối u, nhưng các tế bào này có thể tồn tại riêng rẽ bên trong động vật hoặc có thể là tế bào ung thư không có khối u, như tế bào bệnh bạch cầu. Các tế bào này có thể có các đặc tính điển hình của tế bào gốc trung mô, như được mô tả trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancel Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancel 2(6):442).

Các từ viết tắt Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms lần lượt tượng trưng cho metyl, etyl, phenyl, triflometansulfonyl, nonaflobutansulfonyl, *p*-toluensulfonyl và metansulfonyl. Danh sách các từ viết tắt toàn diện hơn được sử dụng bởi các nhà hóa học hữu cơ có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xuất hiện trong lần phát hành đầu tiên của mỗi tập *Journal of Organic Chemistry*; danh sách này thường được thể hiện trong bảng Danh mục các từ viết tắt chuẩn.

Phương pháp đánh giá các hợp chất

Hoạt tính glutaminaza có thể được theo dõi bằng cách phát hiện việc sản xuất sản phẩm của phản ứng, glutamat hoặc amoniac. Theo một số phương án, việc sản xuất glutamat được đo vì amoniac là sản phẩm của bất kỳ phản ứng nào trong số nhiều phản ứng sinh học.

Việc sản xuất glutamat có thể được đo bằng phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, phương pháp phát hiện hóa học và sắc ký và thử nghiệm gắn kết enzym mà sử dụng NADH và glutamat dehydroaza. Nồng độ glutamat ngoại bào cũng có thể được đo *in vivo*, nhờ sử dụng các phương pháp vi thẩm tích đã biết trong lĩnh vực này. Một phương pháp thích hợp để đo glutamat là thử nghiệm vi chuẩn hai bước trong đó glutamat tạo ra trong bước đầu tiên được khử amin định lượng bằng glutamat dehydroaza để tạo ra lượng NADH tương đương (Godfrey et al, 1977; Kvamme et al, 1985), mà sau đó có thể được phát hiện bằng phương pháp đo quang phổ.

Phương pháp điều trị

Sáng chế mô tả hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn như được mô tả ở đây (ví dụ, điều trị) bao gồm việc dùng hợp chất, muối được dùng của hợp chất hoặc được phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (I) hoặc trong bảng 1).

Các hợp chất này và các chế phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng cho các tế bào nuôi cấy, ví dụ *in vitro* hoặc *ex vivo*, hoặc cho đối tượng, ví dụ, *in vivo*, để điều trị, ngăn ngừa, và/hoặc chẩn đoán nhiều rối loạn khác nhau, bao gồm các rối loạn được mô tả dưới đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” hoặc “phép điều trị” được định nghĩa là việc áp dụng hoặc dùng hợp chất, riêng rẽ hoặc kết hợp với, hợp chất thứ hai cho đối tượng, ví dụ, người bệnh, hoặc việc áp dụng hoặc dùng hợp chất này cho tế bào hoặc mô phân lập, ví dụ, dòng tế bào, từ đối tượng, ví dụ, người bệnh, người có rối loạn (ví dụ, rối loạn như được mô tả ở đây), triệu chứng của rối loạn, hoặc bẩm chất dễ mắc rối loạn, với mục đích là để chữa, chữa khỏi, làm giảm nhẹ, làm dịu, thay đổi, khắc phục, làm thuyên giảm, cải thiện hoặc tác động đến rối loạn, một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc bẩm chất dễ mắc rối loạn này (ví dụ, để ngăn ngừa ít nhất một triệu chứng của rối loạn hoặc trì hoãn sự khởi phát của ít nhất một triệu chứng của rối loạn này).

Như được sử dụng ở đây, lượng hợp chất có hiệu quả để điều trị rối loạn, hoặc “lượng có tác dụng điều trị” chỉ lượng hợp chất mà có hiệu quả, khi dùng một liều hoặc nhiều liều cho đối tượng cho đối tượng, trong điều trị tế bào, hoặc trong việc chữa, làm giảm nhẹ, làm

dịu hoặc cải thiện đối tượng mắc rối loạn vượt xa khỏi kết quả mong đợi khi không có phép điều trị này.

Như được sử dụng ở đây, lượng hợp chất có hiệu quả để ngăn ngừa rối loạn, hoặc “lượng có tác dụng phòng bệnh” của hợp chất chỉ lượng có hiệu quả, khi dùng một liều hoặc

nhiều liều cho đối tượng, trong việc ngăn ngừa hoặc trì hoãn việc xảy ra sự khởi phát hoặc sự tái phát của rối loạn hoặc triệu chứng của rối loạn.

Thuật ngữ “người bệnh” và “đối tượng” là đồng nghĩa, như được sử dụng ở đây, chỉ động vật, điển hình là người (*tức là*, nam hoặc nữ ở nhóm độ tuổi bất kỳ, *ví dụ*, bệnh nhi hoặc người bệnh trưởng thành hoặc động vật có vú khác, như động vật linh trưởng (*ví dụ*, khi đuôi dài, khỉ vàng); các động vật có vú thích hợp cho thương mại như gia súc, lợn, ngựa, cừu, dê, mèo và/hoặc chó; và/hoặc chim, bao gồm chim thương mại như gà, vịt, ngỗng và/hoặc gà tây mà sẽ hoặc đã là đối tượng của việc điều trị, theo dõi và/hoặc thử nghiệm. Nếu thuật ngữ này được sử dụng kết hợp với việc sử dụng hợp chất hoặc thuốc, thì người bệnh là đối tượng điều trị, theo dõi và/hoặc sử dụng của hợp chất hoặc thuốc này.

Bệnh ung thư

Các phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng với bệnh ung thư bất kỳ, ví dụ các bệnh được mô tả bởi Viện Ung thư quốc gia. Bệnh ung thư có thể được đánh giá để xác định xem nó có phải là bệnh ung thư không nhờ sử dụng phương pháp được mô tả ở đây. Bệnh ung thư ví dụ có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư phổi, *ví dụ*, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ; bệnh ung thư vú, *ví dụ*, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính; hoặc ung thư biểu mô tế bào gan, sacôm xương, u mỡ, ung thư mô liên kết sụn, hoặc u trung biểu mô ác tính. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư ruột kết, ung thư biểu mô thận, bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), ung thư tế bào sắc tố, và đa u tủy.

Ung thư có thể là khối u nguyên phát, tức là, nằm ở vị trí giải phẫu bắt đầu phát triển khối u. Bệnh ung thư cũng có thể di căn, tức là, xuất hiện ít nhất là vị trí giải phẫu thứ hai ngoài vị trí giải phẫu bắt đầu phát triển khối u. Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư tái phát, tức là, bệnh ung thư quay lại sau khi điều trị và sau một thời gian trong đó bệnh ung thư không phát hiện được. Bệnh ung thư tái phát có thể có thể định vị về mặt giải phẫu cục bộ với khối u ban đầu, *ví dụ*, về mặt giải phẫu gần với khối u ban đầu; cùng vùng với khối u ban đầu, *ví dụ*, ở hạch lympho nằm gần khối u ban đầu; hoặc xa khối u ban đầu, *ví dụ*, về mặt giải phẫu ở vùng cách xa khối khối u ban đầu.

Liệu pháp kết hợp chữa bệnh ung thư

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng cùng với một hoặc nhiều phép điều trị bệnh ung thư bổ sung. Phép điều trị bệnh ung thư ví dụ bao gồm, ví dụ: hóa trị liệu, liệu pháp hướng đích như liệu pháp kháng sinh, liệu pháp miễn dịch, và liệu pháp hormon. Ví dụ về mỗi liệu pháp này được đưa ra dưới đây.

Hóa trị liệu

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng với một hoặc nhiều liều pháp hóa học. Hóa trị liệu là phép điều trị bệnh ung thư bằng thuốc mà có thể phá hủy các tế bào ung thư. “Hóa trị liệu” thường chỉ các thuốc gây độc tế bào tác động lên tế bào phân chia nhanh nói chung, ngược lại với liệu pháp hướng đích. Các thuốc hóa trị liệu cản trở sự phân chia tế bào theo nhiều cách khác nhau, ví dụ, bằng việc nhân đôi ADN hoặc tách nhiễm sắc thể mới được tạo ra. Hầu hết các dạng đích hóa trị liệu hướng đến tất cả các tế bào phân chia nhanh Most forms hướng và không đặc biệt đối với các tế bào ung thư, mặc dù một số mức đặc hiệu có thể đến từ sự bất lực của nhiều tế bào ung thư trong việc sửa chữa sự hư hỏng ADN, trong khi thường là các tế bào bình thường có thể.

Ví dụ về các tác nhân hóa trị liệu được sử dụng trong liệu pháp ung thư bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (ví dụ, axit folic, purin, và dẫn xuất pyrimidin) và tác nhân alkyl hóa (ví dụ, mù tạc nitơ, nitrosourea, platin, alkyl sulfonat, hydrazin, triazen, aziridin, thuốc chống khối u, tác nhân gây độc tế bào, chất ức chế topoisomerase và các tác nhân khác). Các tác nhân ví dụ bao gồm Aclarubicin, Actinomycin, Alitretinon, Altretamin, Aminopterin, axit aminolevulinic, Amrubicin, Amsacrin, Anagrelide, Arsenic trioxide, Asparaginase, Atrasentan, Belotecan, Bexarotene, endamustine, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Camptothecin, Capexitabine, Carboplatin, Carboquone, Carmofur, Carmustine, Xeloxin, Clorambucil, Clormetin, Cisplatin, Cladribine, Clofarabine, Crisantaspaze, Cyclophosphamide, Xytarabine, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubicin, Dexatracin, Demecolxin, Doxorubicin, Etoposide, Floxuridine, Fludarabine, Fluorouracil (5FU), Fotemustine, Gemcitabine, chất cấy Gliadel, Hydroxycarbamide, Hydroxyurea, Idarubicin, Ifosfamide, Irinotecan, Irofulven, Ixabepilone, Larotaxel, Leucovorin, Liposomal doxorubicin, Liposomal daunorubicin, Lonidamine, Lomustine, Lucanthone, Mannosulfan, Masoprocol, Melphalan, Mercaptopurine, Mesna, Metotrexate, Methyl aminolevulinat, Mitobronitol, Mitoguanine, Mitotan, Mitomycin, Mitoxantron, Nedaplatin, Nimustine, Oblimersen, Omacetaxine, Orasectaxel, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pegaspargase, Pemetrexed, Pentostatin, Pirarubicin, Pixantron, Placamycin, Natri porfime, Prednimustine, Procarbazine, Raltitrexed, Ranimustine, Rubitecan, Sapaxitabine, Semustine, Sitimagene xeradenovec, Satraplatin, Streptozocin, Talaporfin, Tegafur-uracil, Temoporfin, Temozolomide, Teniposide, Tesetaxel, Testolactone, Tetranitrate, Thiotepa, Tiazofurin, Tioguanine, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Triaziquone, Triethylenmelamine, Triplatin, Retinoin, Treosulfan, Trofosfamide, Uramustine, Valrubicin, Verteporfin, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Vinflunine, Vinorelbine, Vorinostat, Zorubicin, và các tác nhân kim hãm tế bào hoặc gây độc tế bào khác được mô tả ở đây.

Vì một số thuốc hoạt động khi kết hợp tốt hơn so với khi riêng rẽ, hai hoặc nhiều thuốc thường được đưa ra ở cùng thời điểm. Thường là, hai hoặc nhiều tác nhân hóa trị liệu được sử dụng dưới dạng liệu pháp hóa trị kết hợp. Theo một số phương án, các tác nhân hóa trị liệu (bao gồm hóa trị liệu kết hợp) có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây.

Liệu pháp hướng đích

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng với một hoặc nhiều liệu pháp hướng đích. Liệu pháp hướng đích là việc sử dụng tác nhân đặc hiệu cho protein không được điều hòa của các tế bào ung thư. Thuốc liệu pháp hướng đích phân tử nhỏ thường là chất ức chế vùng enzym trên các protein bị biến đổi, biểu hiện quá mức hoặc ngược lại là protein sau đó chốt trong tế bào ung thư. Các ví dụ nổi bật là các chất ức chế tyrosin kinaza như Axitinib, Bosutinib, Xediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, và Vandetanib, và còn chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin như Alvoxidib và Selixiclib. Liệu pháp kháng thể đơn dòng là một chiến lược khác trong đó tác nhân chữa bệnh là kháng thể mà liên kết đặc hiệu với protein trên bề mặt của các tế bào ung thư. Các ví dụ bao gồm kháng thể trung hòa/kháng HER2 là trastuzumab (Herceptin®) thường được sử dụng ở bệnh ung thư vú, và kháng thể kháng CD20 là rituximab và Tositumomab thường được sử dụng ở nhiều loại khối u tế bào B ác tính. Các kháng thể ví dụ khác bao gồm Xetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab, và Gemtuzumab. Các protein dung hợp ví dụ bao gồm Aflibercept và Denileukin diftitox. Theo một số phương án, liệu pháp hướng đích có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây.

Các tác nhân điều trị ví dụ khác cũng có thể bao gồm chất ức chế thụ thể của yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR), ví dụ, xetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib, nimotuzumab, matuzumab, zalutumumab, hoặc lapatinib. Việc kháng các chất ức chế EGFR có thể xuất hiện do sự chuyển tiếp tế bào thành kiểu hình trung mô hoặc kiểu hình trung mô, và các khối u có đột biến EGFR và kiểu hình trung mô có thể ít nhạy với các chất ức chế EGFR (xem ví dụ, Sequist *et al.*, (2011) Sci Transl Med. 3:75. Buck *et al.*, (2007) Mol Cancer Ther. 6: 532; Thomson *et al.*, (2008) Clin Exp Metastasis 25: 843).

Các tác nhân điều trị ví dụ khác cũng có thể bao gồm tác nhân tiêu glutathion, ví dụ, L-buthionin-(S,R)-sulfoximin (BSO).

Các tác nhân điều trị ví dụ khác cũng có thể bao gồm các chất ức chế Phosphoinositid 3-kinaza (PI3K), ví dụ, Perifosin, Idelalisib, BKM120, PX-866, IPI-145, NVP-BE235, GDC0941, và BAY 80-6946.

Các tác nhân điều trị ví dụ khác cũng có thể bao gồm chất ức chế protein sốc nhiệt 90 (HSP90), ví dụ, geldanamycin, radicicol, 17-N-Alylamino-17-demetoxygeldanamycin (17AAG), ganetespib, 4-(4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-ethylresorcinol, AUY922 (NVP-AUY922), BIIB021, STA9090, AT13387, NVP-BEP800, và SNX-2112 (PF-04928473).

Liệu pháp hướng đích có thể còn bao gồm các peptit nhỏ dưới dạng “công cụ điều khiển” mà có thể liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào hoặc tác động lên chất nền ngoại bào quanh khối u. Cuối cùng là các nuclit phóng xạ mà gắn vào các peptit này (ví dụ, RGDs) sẽ tiêu diệt tế bào ung thư nếu nuclit này phân rã trong vùng xung quanh tế bào. Ví dụ về liệu pháp này bao gồm BEXXAR®.

Liệu pháp miễn dịch

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng với một hoặc nhiều liệu pháp miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư chỉ tập hợp chiến lược điều trị khác nhau được thiết kế để gây cảm ứng hệ miễn dịch của người bệnh kháng lại khối u. Các phương pháp hiện nay để tạo đáp ứng miễn dịch kháng khối u bao gồm liệu pháp miễn dịch BCG trong bàng quang đối với bệnh ung thư bề mặt bàng quang, và sử dụng interferon và các cytokin khác để gây đáp ứng miễn dịch ở người bệnh ung thư biểu mô thận và u hắc tố bào.

Dị ghép tế bào gốc tạo máu có thể được xem là một dạng liệu pháp miễn dịch, vì tế bào miễn dịch của người cho sẽ luôn tấn công khối u theo hiệu ứng tấn công khối u. Theo một số phương án, tác nhân của liệu pháp miễn dịch có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây.

Liệu pháp hormon

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng với một hoặc nhiều liệu pháp hormon. Sự phát triển một số bệnh ung thư có thể bị ức chế bằng cách đưa vào hoặc phong bế một số hormon nhất định. Ví dụ phổ biến về các khối u nhạy hormon bao gồm một số loại bệnh ung thư vú và tuyến tiền liệt. Việc loại bỏ hoặc phong bế estrogen hoặc testosterone thường là phép điều trị bổ sung quan trọng. Ở một số bệnh ung thư, việc dùng chất chủ vận hormon, như progestogen có thể có lợi về mặt điều trị. Theo một số phương án, tác nhân của liệu pháp hormon có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây.

Chế độ ăn hạn chế dinh dưỡng

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chế độ ăn hạn chế dinh dưỡng. Vì các tế bào ung thư dựa vào glucoza để tạo ra năng lượng tế bào, việc giảm nồng độ glucoza trong máu thông qua việc hạn chế carbohydrat và protein có thể ức chế sự phát triển của một số bệnh ung thư. Ở một số bệnh ung thư, chế độ ăn

hạn chế dinh dưỡng như hạn chế calo, đồ ăn nhanh, và chế độ ăn kiêng ít cacbon hydrat có thể có lợi về mặt điều trị. Theo một số phương án, such chế độ ăn hạn chế dinh dưỡng có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây.

Các rối loạn thần kinh

Hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa sự chết của tế bào thần kinh do tổn thương mô thần kinh, ví dụ, mô thần kinh gặp sự cố thiếu oxy hoặc thiếu máu cục bộ, gặp chấn thương hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh mạn tính. “Rối loạn thần kinh” là bệnh hoặc rối loạn thần kinh mà liên quan đến trạng thái kích do nhiễm độc glutamat, ví dụ, thiếu máu não cục bộ hoặc thiếu oxy não do sự cố thần kinh như đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ. Phép điều trị bằng hợp chất này có thể ở lượng có hiệu quả để tạo ra hiệu quả bảo vệ thần kinh, ví dụ, để ngăn ngừa sự chết tế bào thần kinh.

Các chế phẩm và đường dùng

Các chế phẩm mô tả ở đây bao gồm các hợp chất mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất được mô tả ở đây), cũng như các tác nhân điều trị bổ sung nếu có mặt, với lượng có hiệu quả để đạt được sự điều biến bệnh hoặc triệu chứng bệnh, bao gồm các loại được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “chất mang hoặc tá dược được dùng” chỉ chất mang hoặc tá dược mà có thể được dùng cho đối tượng, cùng với hợp chất được đề xuất ở đây, và mà không làm hỏng hoạt tính dược lý của nó và không độc khi dùng với liều đủ để phân phối lượng hợp chất chữa bệnh.

Chất mang, tá dược và chất dẫn thuốc được dùng có thể được dùng trong dược phẩm được đề xuất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất trao đổi ion, alumina, alumin stearat, lexitin, hệ phân phối thuốc tự nhũ tương hóa (SEDDS) như d- α -tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, chất hoạt động bề mặt được dùng trong dược phẩm dạng liều như Tweens hoặc các nền phân phối polyme tương tự khác, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh của người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần của axit béo thực vật bão hòa, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, đinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silica dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrolidon, chất có thành phần chính là tế bào, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và chất béo chiết xuất từ lông cừu. Xyclodextrin như α -, β -, và xyclodextrin, hoặc các dẫn xuất biến đổi hóa học như hydroxyalkylcyclodextrin, bao gồm 2- và 3-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, hoặc các chất dẫn xuất được hòa tan khác có thể cũng được sử dụng một cách thuận lợi để cải thiện việc phân phối các hợp chất có công thức được mô tả ở đây.

Dược phẩm được đề xuất có thể được dùng theo đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng bình xịt xông hít, khu trú, qua trực tràng, trong miệng, âm đạo hoặc qua túi cấy, tốt nhất là dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm. Dược phẩm được đề xuất có thể chứa chất mang, tá dược hoặc chất dẫn thuốc được dụng không độc thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng axit, bazơ hoặc dung dịch đệm được dụng để tăng cường độ ổn định của hợp chất trong chế phẩm hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, qua tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong bao hoạt dịch, trong bể lớn, trong tủy mạc, trong thương tổn và trong sọ.

Dược phẩm này có thể ở dạng bào chế vô trùng tiêm được, ví dụ, dưới dạng huyền dịch chứa nước hoặc chứa dầu vô trùng tiêm được. Huyền dịch này có thể được điều chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này nhờ sử dụng các tác nhân làm ướt hoặc phân tán thích hợp (như, ví dụ, Tween 80) và tác nhân tạo huyền phù. Dạng bào chế vô trùng tiêm được này cũng có thể là dung dịch hoặc huyền dịch vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi dùng được qua đường tiêm không độc, ví dụ, dưới dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi được chấp nhận mà có thể được sử dụng là manitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu cố định vô trùng thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Để đạt được mục đích này, dầu cố định nhớt bất kỳ có thể được dùng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Axit béo, như axit oleic và dẫn xuất glyxerit là hữu dụng trong dạng bào chế tiêm được, như các dầu được dụng tự nhiên, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là ở dạng được polyoxyetyl hóa của chúng. Các dung dịch hoặc huyền dịch dầu này có thể còn chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán chứa rượu mạch dài, hoặc carboxymetyl xenluloza hoặc các chất phân tán tương tự mà thường được sử dụng trong bào chế dạng liều được dụng như nhũ tương và hoặc huyền dịch. Các chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng khác như Tweens hoặc Spans và/hoặc các chất nhũ tương hóa hoặc chất tăng cường tính khả dụng sinh học tương tự khác mà thường được sử dụng trong sản xuất các dạng liều rắn, lỏng hoặc các dạng liều khác có thể được sử dụng cho mục đích bào chế.

Dược phẩm được đề xuất có thể được dùng theo đường miệng dưới dạng dạng liều dùng được qua miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và huyền dịch, dạng phân tán và dung dịch chứa nước. Trong trường hợp viên nén để dùng qua miệng, các chất mang mà thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các chất bôi trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung vào. Để dùng qua miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Nếu huyền

dịch và/hoặc nhũ tương chứa nước được dùng theo đường miệng, thành phần hoạt tính có thể được huyền phù hoặc hòa tan trong pha dầu kết hợp với tác nhân nhũ tương hóa và/hoặc tạo huyền phù. Nếu muốn, các chất làm ngọt và/hoặc tạo hương vị và/hoặc tạo màu nhất định có thể được thêm vào.

Dược phẩm được đề xuất cũng có thể được dùng dưới dạng thuốc đạn để dùng qua trực tràng. Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất được đề xuất với tá dược không kích thích thích hợp mà là rắn ở nhiệt độ phòng nhưng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng các thành phần hoạt tính. Các vật liệu này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Việc sử dụng khu trú được phẩm được đề xuất là hữu dụng khi việc điều trị mong muốn bao gồm các vùng hoặc cơ quan dễ dàng tiếp cận bằng cách bôi khu trú. Để bôi khu trú lên da, dược phẩm nên được bào chế với thuốc mỡ thích hợp chứa các thành phần hoạt tính được huyền phù hoặc hòa tan trong chất mang. Các chất mang để dùng khu trú các hợp chất được đề xuất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu khoáng, dầu mỡ lỏng, dầu mỡ trắng, propylen glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ tương hóa và nước. Theo cách khác, dược phẩm có thể được bào chế với lotion hoặc kem chứa hoạt chất được huyền phù hoặc hòa tan trong chất mang với chất nhũ hóa thích hợp. Các chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu xetearylic, 2-octyldodecanol, rượu benzylic và nước. Dược phẩm được đề xuất có thể còn được đưa khu trú vào đường ruột già bởi dạng bào chế thuốc đặt trực tràng hoặc trong dạng bào chế để thụ thích hợp. Miếng dán khu trú qua da cũng có thể bao gồm.

Dược phẩm được đề xuất có thể được dùng bằng bình phun hoặc xông hít qua mũi. Các chế phẩm này được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm và có thể được bào chế dưới dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc các chất bảo quản khác, chất đẩy mạnh hấp thu để cải thiện độ khả dụng sinh học, flocarbon, và/hoặc các chất phân tán hoặc hòa tan khác đã biết trong lĩnh vực này.

Nếu các chế phẩm được đề xuất chứa tổ hợp hợp chất có các công thức được mô tả ở đây và một hoặc nhiều tác nhân phòng ngừa hoặc điều trị bổ sung, cả hợp chất và tác nhân bổ sung nên có mặt ở liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100%, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 95% liều thường được dùng theo phát đồ liều pháp đơn. Các tác nhân bổ sung có thể được dùng tách biệt, dưới dạng một phần của phát đồ nhiều liều, với các hợp chất được đề xuất ở đây. Theo cách khác, các tác nhân này có thể là một phần của dạng liều đơn, được trộn với các hợp chất được đề xuất ở dạng chế phẩm đơn nhất.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể, ví dụ, được dùng bằng cách tiêm, trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới bì, trong màng bụng, trong cơ, hoặc dưới da; hoặc qua đường miệng, trong miệng, qua mũi, qua cơ, khu trú, dưới dạng chế phẩm nhỏ mắt, hoặc bằng cách xông hít, với liều nằm trong khoảng từ 0,5 đến 100 mg/kg cân nặng, theo cách khác là liều nằm giữa 1 mg và 1000 mg/liều, mỗi 4 đến 120 giờ, hoặc theo yêu cầu của thuốc cụ thể. Các phương pháp ở đây dự tính việc dùng lượng có tác dụng của hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất để đạt được hiệu quả mong muốn hoặc tuyên bố. Phổ biến là, được phẩm được đề xuất sẽ được sử dụng từ 1 đến 6 lần mỗi ngày hoặc theo cách khác, dưới dạng truyền liên tục. Việc sử dụng này có thể được sử dụng dưới dạng liệu pháp mạn tính hoặc cấp tính. Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với các chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và cách sử dụng cụ thể. Dạng bào chế phổ biến sẽ chứa từ 5% đến 95% hoạt chất (khối lượng/khối lượng). Theo cách khác, các dạng bào chế này chứa từ 20% đến 80% hoạt chất.

Liều lượng thấp hơn hoặc cao hơn lượng nói trên có thể cần thiết. Các phát đồ liều dùng và điều trị cụ thể đối với người bệnh cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, cân nặng, tình trạng sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng thuốc, tốc độ bài tiết, tổ hợp thuốc, độ trầm trọng và tiến trình bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc triệu chứng và đánh giá của bác sỹ điều trị.

Khi cải thiện tình trạng bệnh lý của người bệnh, liều duy trì của hợp chất, chế phẩm hoặc dạng kết hợp được đề xuất có thể được dùng, nếu cần. Sau đó, liều hoặc tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể giảm xuống, dưới dạng hàm của triệu chứng, đến mức mà giữ được sự cải thiện tình trạng bệnh lý khi các triệu chứng đã được làm giảm nhẹ đến mức mong muốn. Tuy nhiên, người bệnh có thể yêu cầu phép điều trị không liên tục trong thời gian dài khi có sự tái phát của triệu chứng bệnh.

Lựa chọn và theo dõi người bệnh

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể ức chế glutaminaza. Do đó, người bệnh và/hoặc đối tượng có thể được chọn để điều trị nhờ sử dụng hợp chất được mô tả ở đây bằng cách đánh giá ban đầu người bệnh và/hoặc đối tượng để xác định liệu đối tượng có cần ức chế glutaminaza, và nếu đối tượng được xác định là cần ức chế glutaminaza, thì cho đối tượng dùng hợp chất được mô tả ở đây.

Đối tượng có thể được đánh giá là đang cần ức chế glutaminaza nhờ sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng cách đo sự có mặt và/hoặc hoạt tính của glutaminaza ở người bệnh. Theo một số phương án, hoạt tính và/hoặc nồng độ glutaminaza được đánh giá ở bệnh ung thư.

Người bệnh nhận hợp chất được mô tả ở đây có thể được theo dõi, ví dụ, về sự cải thiện tình trạng bệnh lý và/hoặc các tác dụng không mong muốn. Sự cải thiện tình trạng bệnh lý của người bệnh có thể được đánh giá, ví dụ, bằng cách theo dõi sự phát triển, không phát triển, hoặc thoái lui bệnh ung thư (ví dụ, khối u). Theo một số phương án, người bệnh được đánh giá nhờ sử dụng thử nghiệm phóng xạ hoặc đánh giá các thông số tan máu.

Người bệnh và/hoặc đối tượng có thể được chọn để điều trị nhờ sử dụng hợp chất được mô tả ở đây bằng cách tùy ý, thu mẫu người bệnh; đánh giá mẫu để xác định xem mẫu có được đặc trưng bởi i) mức biểu hiện E-cadherin thấp so với chuẩn tham chiếu, ii) mức biểu hiện vimentin cao so với chuẩn tham chiếu, và/hoặc iii) mức biểu hiện pyruvat carboxylaza thấp hoặc giảm so với chuẩn tham chiếu; và nếu người bệnh được xác định là có mức biểu hiện E-cadherin thấp so với chuẩn tham chiếu, hoặc mức biểu hiện vimentin cao so với chuẩn tham chiếu, thì người bệnh được cho dùng hợp chất được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, mức biểu hiện của E-cadherin được so với chuẩn tham chiếu, trong đó chuẩn tham chiếu là mức biểu hiện của E-cadherin ở tế bào biểu mô như được mô tả trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442). Theo một số phương án, mức biểu hiện của E-cadherin là thấp, giảm hoặc không có so với chuẩn tham chiếu. Theo một số phương án, mức biểu hiện của E-cadherin được đo bằng cách đánh giá mức RNA mà mã hóa E-cadherin. Theo một số phương án, mức biểu hiện của E-cadherin được đánh giá bởi mức biểu hiện protein E-cadherin. Theo một số phương án mức biểu hiện của E-cadherin ít nhất là 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, hoặc 90% ít hơn chuẩn tham chiếu. Theo một số phương án mức biểu hiện của E-cadherin ít nhất là giảm gấp 1,5, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 lần về biểu hiện so với chuẩn tham chiếu.

Theo một số phương án, mức biểu hiện vimentin được so sánh với chuẩn tham chiếu, trong đó chuẩn tham chiếu là mức biểu hiện vimentin ở tế bào biểu mô như được mô tả trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442). Theo một số phương án, mức biểu hiện vimentin được đo bằng cách đánh giá mức ARN mà mã hóa vimentin. Theo một số phương án, mức biểu hiện vimentin được đánh giá bằng mức biểu hiện protein vimentin. Theo một số phương án mức biểu hiện vimentin ít nhất là lớn hơn 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, hoặc 90% so với chuẩn tham chiếu. Theo một số phương án mức biểu hiện vimentin ít nhất là tăng 1,5, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 lần về mức biểu hiện so với chuẩn tham chiếu.

Theo một số phương án, mức biểu hiện pyruvat carboxylaza là thấp hoặc giảm so với chuẩn tham chiếu, trong đó chuẩn tham chiếu là mức biểu hiện pyruvat carboxylaza ở tế bào biểu mô như được mô tả trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancel Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancel 2(6):442). Theo một số phương án, mức biểu hiện pyruvat carboxylaza là cao hoặc tăng so với chuẩn tham chiếu. Theo một số phương án, mức biểu hiện pyruvat carboxylaza được đo bằng cách đánh giá mức ARN mã hóa pyruvat carboxylaza. Theo một số phương án, mức biểu hiện vimentin được đánh giá bằng mức biểu hiện protein pyruvat carboxylaza. Theo một số phương án mức biểu hiện pyruvat carboxylaza ít nhất là lớn hơn 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, hoặc 90% so với chuẩn tham chiếu. Theo một số phương án mức biểu hiện pyruvat carboxylaza ít nhất là tăng 1,5, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 lần về biểu hiện so với chuẩn tham chiếu.

Mẫu người bệnh

Các thuật ngữ “mẫu người bệnh”, “mẫu đối tượng”, và “mẫu” được sử dụng thay thế cho nhau ở đây. Mẫu người bệnh có thể là mô hoặc dịch thể hoặc sản phẩm từ cơ thể. Mẫu có thể bao gồm mẫu được cố định, nhúng vào parafin, tươi hoặc đông lạnh. Ví dụ, mẫu mô có thể bao gồm sinh thiết, niêm mạc má trong. Các mô ví dụ bao gồm phổi, vú, não, mô thần kinh, cắt, buồng trứng, tuyến giáp, lách, ruột kết, tuyến tiền liệt, hạch lymphô, da, nang lông và móng. Các mẫu ví dụ bao gồm mẫu lấy từ mô cứng. Các dịch thể ví dụ bao gồm máu, huyết tương, nước tiểu, bạch huyết, nước mắt, mồ hôi, nước bọt, tinh dịch và dịch não tủy. Sản phẩm từ cơ thể ví dụ bao gồm hơi thở thoát ra.

Mô, dịch, hoặc sản phẩm có thể được lấy ra khỏi người bệnh và phân tích. Việc đánh giá có thể bao gồm một hoặc nhiều bước: thực hiện việc phân tích mô, dịch hoặc sản phẩm; yêu cầu phân tích mô, dịch hoặc sản phẩm này; yêu cầu kết quả từ việc phân tích mô, dịch hoặc sản phẩm này; hoặc nhận kết quả từ việc phân tích mô, dịch hoặc sản phẩm này.

Mẫu mô, dịch hoặc sản phẩm có thể được phân tích về mức biểu hiện của gen được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza. Mẫu mô, dịch hoặc sản phẩm có thể được phân tích về mức biểu hiện của protein được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza. Mẫu mô, dịch hoặc sản phẩm có thể được phân tích thêm về mức biểu hiện gen của một gen hoặc nhiều gen của quá trình truyền tín hiệu hoặc quá trình kiểu hình được chọn trước, ví dụ, quá trình chuyển dạng biểu mô thành trung mô, quá trình E-cadherin, quá trình vimentin, hoặc quá trình pyruvat carboxylaza. Mô, dịch hoặc sản phẩm mẫu có thể còn được phân tích về mức biểu hiện protein của một protein hoặc nhiều protein của quá trình truyền tín hiệu được chọn lọc trước hoặc quá trình kiểu hình, ví dụ, quá trình

chuyển dạng biểu mô thành trung mô, quá trình E-cadherin, quá trình vimentin, hoặc quá trình pyruvat carboxylaza.

Phương pháp đánh giá mẫu

Mức biểu hiện của gen được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, và pyruvat carboxylaza, có thể được đánh giá nhờ sử dụng phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết để phát hiện sự biểu hiện của phân tử được sao chép, gen, protein, mRNA, ADN bộ gen, hoặc cADN. Sự biểu hiện gen có thể được đo hoặc theo dõi bằng cách đo bản sao gen, ví dụ, mRNA, bằng cách đo số lượng protein được dịch mã, hoặc bằng cách đo hoạt tính sản phẩm của gen; loại bất kỳ có thể được đo nhờ sử dụng các kỹ thuật chuẩn được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ không giới hạn về các phương pháp này bao gồm phương pháp lai hóa axit nucleic, phương pháp phiên mã ngược axit nucleic, phương pháp khuếch đại axit nucleic, phương pháp miễn dịch để phát hiện các protein, phương pháp tinh sạch protein, thử nghiệm chức năng hoặc hoạt tính của protein.

E-cadherin

Gen E-cadherin nằm trên nhiễm sắc thể 16 của người. E-cadherin là cadherin điển hình của siêu họ cadherin. Protein E-cadherin được mã hóa là glycoprotein kết dính tế bào phụ thuộc canxi gồm có năm đoạn lặp cadherin ngoại bào, vùng xuyên màng và đuôi nằm trong bào chất được bảo tồn cao. Các đột biến ở gen này có tương liên với bệnh ung thư, bao gồm bệnh ung thư dạ dày, vú, trực tràng ruột kết, tuyến giáp và buồng trứng. Sự mất chức năng của E-cadherin được cho là góp phần vào sự tiến triển của bệnh ung thư bằng cách làm tăng quá trình tăng sinh, xâm lấn và/hoặc di căn. Vùng ngoài của protein này gây ra sự bám dính của vi khuẩn vào tế bào động vật có vú và miền bào chất là cần thiết cho quá trình đồng hóa. Các biến thể phiên mã E-cadherin được nhận biết phát sinh từ đột biến ở vị trí cắt nối liên ứng.

Vimentin

Gen vimentin nằm ở nhiễm sắc thể 10 của người và mã hóa cho thành viên thuộc họ protein sợi trung gian. Các sợi trung gian, cùng với các vi ống và vi sợi actin, tạo thành bộ khung tế bào, mà giúp duy trì hình dạng tế bào và sự nguyên vẹn của bào chất, cũng như ổn định sự tương tác bộ khung tế bào. Vimentin còn có chức năng trong việc tạo ra đáp ứng miễn dịch, kiểm soát sự vận chuyển của cholesterol có nguồn gốc từ lipoprotein mật độ thấp từ các lysosom đến các vị trí este hóa, và hoạt động dưới dạng chất tổ chức của nhiều protein quan trọng tham gia vào việc gắn kết, di chuyển và sự truyền tín hiệu tế bào.

Pyruvat Carboxylaza (PC)

Gen PC nằm trên nhiễm sắc thể 11 của người và mã hóa protein pyruvat carboxylaza, mà xúc tác quá trình carboxyl hóa pyruvat thành oxaloacetat. Enzym hoạt động này là homotetrame được bố trí trong khối tứ diện mà chỉ nằm trong nền ty thể. Pyruvat carboxylaza tham gia vào nhiều quy trình tế bào bao gồm quá trình tạo glucoza, quá trình tạo lipid, sự tiết insulin và quá trình tổng hợp glutamat dẫn truyền thần kinh. Các đột biến ở gen này có liên quan đến sự thiếu hụt pyruvat carboxylaza. Các biến thể phiên mã cắt nối khác với các UTR 5' khác nhau, nhưng mã hóa cùng protein, đã được nhận biết.

Phân tử axit nucleic

Các phương pháp được mô tả ở đây có thể đi đối với việc đánh giá mẫu về sự biểu hiện gen được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza; dựa trên các axit nucleic được tách mà tương đương với gen được mô tả ở đây, ví dụ, mức E-cadherin của mARN; mức vimentin của mARN; mức pyruvat carboxylaza của mARN. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit nucleic” hoặc “phân tử axit nucleic” được dự tính bao gồm phân tử ADN (ví dụ, cADN hoặc ADN bộ gen) và phân tử ARN (ví dụ, mARN) và các dạng đồng đẳng của ADN hoặc ARN được tạo ra nhờ sử dụng các dạng đồng đẳng của nucleotit. Phân tử axit nucleic có thể là sợi đơn hoặc sợi đôi.

Phân tử axit nucleic “được tách” là phân tử được tách ra khỏi các phân tử axit nucleic khác mà có trong nguồn phân tử axit nucleic tự nhiên. Phân tử axit nucleic được tách có thể không chứa trình tự (như trình tự mã hóa protein) mà áp sát hai bên axit nucleic trong tự nhiên (tức là, trình tự nằm ở đầu 5' và 3' của axit nucleic này) trong ADN của sinh vật mà từ đó axit nucleic này được thu nhận. Phân tử axit nucleic “được tách”, mARN, có thể gần như không chứa các vật liệu tế bào khác hoặc các protein tạp khác từ nguồn tế bào hoặc mô mà từ đó axit nucleic này được thu nhận.

Phân tử axit nucleic được mô tả ở đây có thể được tách nhờ sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử chuẩn và thông tin trình tự có trong các cơ sở dữ liệu đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Nhờ sử dụng tất cả hoặc một phần của các trình tự axit nucleic, các phân tử axit nucleic được mô tả ở đây có thể được tách nhờ sử dụng các kỹ thuật lai và đồng hóa chuẩn (ví dụ, như được mô tả trong ấn phẩm Sambrook *et al.*, ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989).

Phân tử axit nucleic được mô tả ở đây có thể được khuếch đại nhờ sử dụng cADN, mARN, hoặc AND bộ gen làm khuôn và các môi oligonucleotit thích hợp theo kỹ thuật khuếch đại PCR chuẩn. Các phân tử axit nucleic được khuếch đại như vậy có thể được đồng hóa vào vật truyền thích hợp và được xác định bằng phân tích trình tự ADN. Hơn thế nữa, các

mỗi oligonucleotit tương ứng với tất cả hoặc một phần của phân tử axit nucleic có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật tổng hợp chuẩn, *ví dụ*, nhờ sử dụng máy tổng hợp AND tự động.

Phân tử axit nucleic được tách có thể chứa phân tử axit nucleic mà có trình tự nucleotit bổ sung với trình tự nucleotit của axit nucleic tương đương với gen được mô tả ở đây, hoặc với trình tự nucleotit của axit nucleic mã hóa protein tương đương với gen được mô tả ở đây. Phân tử axit nucleic mà bổ sung với trình tự nucleotit cho trước là phân tử mà bổ sung một cách đầy đủ với trình tự nucleotit cho trước mà có thể lai với trình tự nucleotit cho trước nhờ đó tạo ra dạng đôi ổn định.

Phân tử axit nucleic được mô tả ở đây có thể chỉ chứa một phần của trình tự axit nucleic. Các phân tử axit nucleic này có thể được sử dụng, *ví dụ*, làm mẫu dò hoặc môi. Mẫu dò/môi này có thể là một hoặc nhiều oligonucleotit gần như tinh khiết. Các mẫu dò dựa trên trình tự phân tử axit nucleic được mô tả ở đây có thể được sử dụng để phát hiện các sản phẩm phiên mã hoặc trình tự bộ gen tương đương với gen được mô tả ở đây. Mẫu dò này có thể chứa nhóm gắn nhãn, *ví dụ*, đồng vị phóng xạ, hợp chất huỳnh quang, enzym, hoặc đồng yếu tố enzym. Các mẫu dò này có thể được sử dụng làm một phần của kit thử nghiệm chẩn đoán để nhận biết các tế bào hoặc mô mà biểu hiện protein này, như bằng cách đo các mức phân tử axit nucleic mã hóa protein trong mẫu tế bào từ người bệnh, *ví dụ*, phát hiện các mức mRNA.

Phương pháp phát hiện sự biểu hiện gen

Các phương pháp phát hiện và/hoặc định lượng sản phẩm phiên mã của gen, *ví dụ*, mRNA hoặc cADN tạo ra từ đó, có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở phân tích thẩm tách Southern, phân tích thẩm tách Northern, các phân tích phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) và các dãy mẫu dò. Các phương pháp phát hiện và/hoặc định lượng sản phẩm phiên mã của gen, *ví dụ*, mRNA hoặc cADN tạo ra từ đó, có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở các phương pháp dựa trên sự lai, *ví dụ*, lai với mẫu dò đặc hiệu đối với sản phẩm phiên mã gen, *ví dụ*, mRNA hoặc cADN tạo ra từ đó. Mức sản phẩm phiên mã gen, *ví dụ*, mRNA hoặc cADN tạo ra từ đó, có thể được thử nghiệm bằng cách đưa mẫu, hoặc mRNA hoặc cADN tạo ra từ đó, hoặc khuếch đại từ đó; vào thử nghiệm vi mảng axit nucleic, hoặc gen chip.

Mức sản phẩm phiên mã gen, *ví dụ*, mRNA hoặc cADN tạo ra từ đó, có thể được thử nghiệm bằng phương pháp dựa trên phản ứng chuỗi polymeraza (PCR), *ví dụ*, PCR định lượng, PCR định lượng thời gian thực, PCR định lượng, PCR phiên mã ngược, PCR phiên mã ngược thời gian thực. Mức sản phẩm phiên mã, *ví dụ*, mRNA hoặc cADN tạo ra từ đó, có thể được thử nghiệm bằng phương pháp dựa trên giải trình tự, *ví dụ*, giải trình tự ARN định lượng.

Mức sản phẩm phiên mã, *ví dụ*, mRNA, có thể được xác định bằng các phương pháp *tại chỗ* hoặc bằng các phương pháp *in vitro* đã biết trong lĩnh vực này. Đối với các phương pháp *in vitro*, kỹ thuật phân lập ARN bất kỳ mà không chọn lọc ngược với sự tách mRNA có thể được sử dụng để tinh sạch ARN từ mẫu, *ví dụ*, từ tế bào của mẫu (xem, *ví dụ*, Ausubel *et al.*, ed, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York 1987-1999). Ngoài ra, số lượng lớn mẫu mô có thể dễ dàng được xử lý nhờ sử dụng các kỹ thuật đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như, *ví dụ*, quy trình tách ARN một bước của Chomczynski (1989, U.S. Patent No. 4,843,155). Đối với các phương pháp *tại chỗ*, mRNA không cần được tách ra khỏi tế bào trước khi phát hiện. Trong các phương pháp này, mẫu tế bào hoặc mô có thể được tạo ra/xử lý nhờ sử dụng phương pháp mô học. Sau đó mẫu này có thể được cố định trên nền đỡ, và sau đó cho tiếp xúc với mẫu dò mà có thể lai với mRNA mà mã hóa sản phẩm phiên mã gen quan tâm.

Việc xác định có thể được dựa trên mức biểu hiện tuyệt đối; mức biểu hiện được chuẩn hóa, hoặc mức biểu hiện tương đối; của sản phẩm phiên mã gen, *ví dụ*, mRNA. Các mức biểu hiện có thể được chuẩn hóa bằng cách hiệu chỉnh mức biểu hiện tuyệt đối của sản phẩm phiên mã gen bằng cách so sánh mức biểu hiện của nó với mức biểu hiện của một gen khác mà được biểu hiện ổn định, *ví dụ*, gen giữ nhà mà được biểu hiện dưới dạng cơ cấu. Các gen thích hợp để chuẩn hóa bao gồm gen giữ nhà như gen histon H3 hoặc gen actin. Việc chuẩn hóa này cho phép so sánh mức biểu hiện ở một mẫu với mẫu khác, *ví dụ*, mẫu thứ nhất lấy từ người bệnh so với mẫu thứ hai lấy từ cùng người bệnh này, *ví dụ*, từ một mô khác hoặc ở thời điểm khác nhau; hoặc giữa các mẫu từ các nguồn khác nhau, *ví dụ*, mẫu người bệnh từ một người bệnh so với mẫu người bệnh từ một người bệnh khác.

Mức biểu hiện này có thể được đưa ra dưới dạng mức biểu hiện tương đối. Mức biểu hiện tương đối này có thể được xác định bằng cách so sánh mức biểu hiện tuyệt đối của sản phẩm phiên mã gen, *ví dụ*, mRNA, với chuẩn tham chiếu. Chuẩn tham chiếu có thể bao gồm mức biểu hiện của sản phẩm phiên mã gen quan tâm trong mẫu được xác định theo kiểu di truyền hoặc kiểu hình. Chuẩn tham chiếu có thể là mức biểu hiện sản phẩm phiên mã gen quan tâm, *ví dụ*, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza, trong tế bào được xác định theo kiểu di truyền hoặc kiểu hình là tế bào biểu mô. Tế bào biểu mô này có thể được mô tả như trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancer Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancer 2(6):442).

Mức biểu hiện sản phẩm phiên mã gen được mô tả ở đây, *ví dụ*, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza, có thể được đo ít nhất ở hai thời điểm để xác định có xảy ra sự thay đổi

ở mức biểu hiện không. Ví dụ, mức biểu hiện có thể được đo trước và sau khi điều trị bằng hợp chất được mô tả ở đây, hoặc ở một hoặc nhiều thời điểm trong khi việc điều trị bằng hợp chất được mô tả ở đây đang diễn ra. Nếu mức biểu hiện này được thấy là giảm, *ví dụ*, sự biểu hiện E-cadherin giảm so với chuẩn tham chiếu và/hoặc sự biểu hiện vimentin tăng so với chuẩn tham chiếu; đối tượng có thể được điều trị bằng hợp chất được mô tả ở đây. Chuẩn tham chiếu có thể là mức biểu hiện sản phẩm phiên mã gen quan tâm ở tế bào biểu mô được xác định đặc tính. Tế bào biểu mô được xác định đặc tính bởi các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, như trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancel Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancel 2(6):442).

Protein

Các phương pháp được mô tả ở đây có thể đi đôi với việc đánh giá mẫu về sự biểu hiện của gen được mô tả ở đây, *ví dụ*, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza; dựa trên các protein tách được mà tương đương với gen được mô tả ở đây, *ví dụ*, mức protein của E-cadherin; mức protein của vimentin; mức protein của pyruvat carboxylaza. Phương pháp này cũng có thể bao gồm việc đánh giá các phần có hoạt tính sinh học, các biến thể, các thể đồng dạng, hoặc các biến thể cắt nối của chúng. Polypeptit tự nhiên tương đương với protein quan tâm có thể được tách ra từ mẫu bằng sơ đồ tinh chế thích hợp sử dụng các kỹ thuật tinh chế protein chuẩn được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Protein “được tách” hoặc “được tinh chế” hoặc phần có hoạt tính sinh học của nó gần như không chứa vật chất tế bào hoặc các protein tạp chất khác từ nguồn tế bào hoặc mô mà từ đó protein được thu nhận. Thuật ngữ “gần như không chứa vật chất tế bào” bao gồm các dạng điều chế protein trong đó protein này được tách ra khỏi các thành phần tế bào của tế bào mà từ đó nó được tách ra. Các phần có hoạt tính sinh học của polypeptit có thể bao gồm các polypeptit chứa các trình tự axit amin gần giống hoặc có nguồn gốc từ trình tự axit amin của protein này, mà chứa ít axit amin hơn protein có chiều dài đủ, và thể hiện ít nhất một hoạt tính của protein chiều dài đủ tương đương. Phổ biến là, các phần có hoạt tính sinh học chứa miền hoặc môtip có ít nhất một hoạt tính của protein tương đương.

Phương pháp phát hiện sự biểu hiện của protein

Mức biểu hiện của protein hoặc polypeptit có thể được phát hiện và định lượng bằng bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương pháp phát hiện và/hoặc định lượng protein hoặc polypeptit được mô tả ở đây, *ví dụ*, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza; có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở các phương pháp sinh hóa như điện di, điện di mao quản, sắc ký lỏng hiệu năng cao

(HPLC), sắc ký lớp mỏng (TLC), sắc ký khuếch tán cao, và các phương pháp tương tự, hoặc các thử nghiệm miễn dịch khác như phản ứng kết tủa tổ dạng gel hoặc dịch, khuếch tán miễn dịch (đơn hoặc kép), điện di miễn dịch, thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA), thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISAs), thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang, thẩm tách Western, hóa mô miễn dịch, lai tại chỗ, phân loại tế bào hoạt hóa huỳnh quang (FACS) và các phương pháp tương tự. Người có hiểu biết trung bình có thể dễ dàng sửa lại các phương pháp phát hiện protein/kháng thể đã biết để sử dụng trong việc xác định xem các tế bào có biểu hiện protein hoặc polypeptit được mô tả ở đây.

Protein hoặc polypeptit có thể được phát hiện nhờ sử dụng thử nghiệm miễn dịch. Như được sử dụng ở đây, các thử nghiệm miễn dịch bao gồm các thử nghiệm mà sử dụng kháng thể để liên kết đặc hiệu với protein hoặc polypeptit. Thử nghiệm miễn dịch có thể được đặc trưng bởi việc phát hiện liên kết đặc hiệu của protein hoặc polypeptit với kháng thể trái với việc sử dụng các đặc tính hóa học hoặc vật lý khác để tách, hướng đích và định lượng polypeptit này. Polypeptit này có thể được phát hiện và/hoặc định lượng nhờ sử dụng bất kỳ trong số nhiều thử nghiệm liên kết miễn dịch được thừa nhận (xem, *ví dụ*, Các patent Mỹ số 4,366,241; 4,376,110; 4,517,288; và 4,837,168). Tổng quan về các thử nghiệm miễn dịch, xem Asai (1993) *Methods in Cell Biology* Volume 37: *Antibodies in Cell Biology*, Academic Press, Inc. New York; Stites & Terr (1991) *Basic and Clinical Immunology* Tái bản lần thứ 7. Các thử nghiệm miễn dịch để phát hiện và/hoặc định lượng protein hoặc polypeptit có thể có nhiều dạng thức khác nhau được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Kháng thể có khả năng liên kết với protein hoặc polypeptit, *ví dụ*, kháng thể có nhãn phát hiện được (được gắn nhãn trực tiếp hoặc gián tiếp), tương đương với protein hoặc polypeptit được mô tả ở đây, *ví dụ*, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza, có thể được sử dụng để phát hiện protein hoặc polypeptit. Các kháng thể có thể là đa dòng hoặc đơn dòng. Kháng thể nguyên vẹn, hoặc đoạn của nó, *ví dụ*, Fab hoặc F(ab')₂ có thể được sử dụng. Thuật ngữ “được gắn nhãn”, khi nói đến mẫu dò hoặc kháng thể, được dự tính bao gồm việc gắn nhãn trực tiếp mẫu dò hoặc kháng thể này bằng cách ghép nối, *tức là*, liên kết vật lý một chất phát hiện được với mẫu dò hoặc kháng thể, cũng như việc gắn nhãn gián tiếp mẫu dò hoặc kháng thể này nhờ khả năng phản ứng với một chất phản ứng khác mà được gắn nhãn trực tiếp. Ví dụ về việc gắn nhãn gián tiếp bao gồm việc phát hiện kháng thể sơ cấp nhờ sử dụng kháng thể thứ cấp được gắn nhãn huỳnh quang và việc gắn nhãn vào đuôi của mẫu dò ADN bằng biotin sao cho nó có thể được phát hiện bằng streptavidin được gắn nhãn huỳnh quang. Kháng thể này cũng có thể là kháng thể được gắn nhãn, *ví dụ*, kháng thể được gắn nhãn phóng xạ, gắn nhãn chromophore, gắn nhãn flophore, hoặc gắn nhãn enzym. Dẫn xuất của kháng

thể, ví dụ, kháng thể liên hợp với cơ chất hoặc protein hoặc phối tử của cặp protein-phối tử, ví dụ, biotin-streptavidin, hoặc đoạn kháng thể, ví dụ, kháng thể sợi đơn, vùng biến đổi cao của kháng thể phân lập, v.v., mà liên kết đặc hiệu với protein được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza, như protein được mã hóa bởi khung đọc mở tương đương với sản phẩm phiên mã gen của protein hoặc polypeptit được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza, hoặc protein hoặc polypeptit mà đã trải qua tất cả hoặc một phần của quá trình biến đổi sau dịch mã bình thường của nó, được sử dụng.

Các protein từ các tế bào có thể được tách nhờ sử dụng các kỹ thuật được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Phương pháp tách protein được sử dụng có thể, ví dụ, là các phương pháp được mô tả trong tài liệu Harlow and Lane (Harlow and Lane, 1988, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York).

Mức biểu hiện có thể được đưa ra dưới dạng mức biểu hiện tương đối. Mức biểu hiện tương đối này có thể được xác định bằng cách so sánh mức biểu hiện tuyệt đối của protein với chuẩn tham chiếu. Chuẩn tham chiếu có thể bao gồm mức biểu hiện protein quan tâm trong mẫu được xác định theo kiểu di truyền hoặc kiểu hình. Chuẩn tham chiếu có thể là mức biểu hiện protein quan tâm, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza, trong tế bào được xác định đặc tính theo cách di truyền hoặc kiểu hình là tế bào biểu mô. Tế bào biểu mô có thể được xác định đặc tính bởi các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu bất kỳ trong số các tài liệu tham khảo sau: (Yauch *et al.*, (2005) Clin Cancel Res 11:24; Savagner *et al.*, (2010) Ann Oncol. 21(suppl 7): vii89; Thiery *et al.*, (2002) Nature Reviews Cancel 2(6):442).

Mức biểu hiện protein hoặc polypeptit được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza, có thể được đo ít nhất ở hai thời điểm để xác định có xảy ra sự thay đổi mức biểu hiện hay không. Ví dụ, mức biểu hiện có thể được đo trước và sau điều trị bằng hợp chất được mô tả ở đây, hoặc ở một hoặc nhiều thời điểm trong khi việc điều trị bằng hợp chất được mô tả ở đây đang diễn ra. Nếu mức biểu hiện này được phát hiện là bị giảm, ví dụ, sự biểu hiện của E-cadherin giảm so với chuẩn tham chiếu và/hoặc sự biểu hiện vimentin tăng so với chuẩn tham chiếu; đối tượng có thể được điều trị bằng hợp chất được mô tả ở đây.

Kit

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến kit chứa phương tiện để thử nghiệm mức sự biểu hiện gen của gen được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza. Ví dụ, kit này có thể bao gồm tác nhân có khả năng tương tác với sản phẩm biểu hiện gen của gen được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza. Kit này có thể bao gồm

nhiều tác nhân có khả năng tương tác với các sản phẩm biểu hiện gen của nhiều gen được mô tả ở đây, ví dụ, E-cadherin, vimentin, pyruvat carboxylaza. Tác nhân này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể, nhiều kháng thể, oligonucleotit, hoặc nhiều oligonucleotit. Sản phẩm biểu hiện gen có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phân tử phiên mã, phân tử ARN, polypeptit, protein, ADN bộ gen, hoặc cADN.

Kit có thể còn tùy ý bao gồm chất phản ứng để thực hiện các thử nghiệm được mô tả ở đây. Ví dụ, kit có thể bao gồm các dung dịch đệm, dung môi, chất ổn định, chất bảo quản, cột tách, chất phản ứng phát hiện, và enzym, mà có thể cần thiết để tách axit nucleic ra khỏi mẫu của người bệnh, khuếch đại mẫu này, *ví dụ*, bằng qRT-PCR, và đưa các mẫu vào tác nhân nêu trên; hoặc để tách protein từ mẫu đối tượng, và đưa các mẫu vào tác nhân nêu trên; hoặc các chất phản ứng để đưa trực tiếp mẫu đối tượng này vào tác nhân nêu trên. Kit có thể còn bao gồm các mẫu đối chứng dương tính và âm tính, *ví dụ*, mẫu axit nucleic đối chứng (*ví dụ*, mẫu axit nucleic người đối tượng không bị bệnh ung thư, hoặc mẫu mô không có khối u, hoặc đối tượng không được nhận phép điều trị bệnh ung thư, hoặc các mẫu thử nghiệm khác để thử nghiệm ở cùng thời điểm như mẫu của đối tượng. Kit có thể cũng bao gồm tài liệu hướng dẫn, mà có thể đưa ra hướng dẫn để lấy mẫu và xử lý mẫu người bệnh, đưa mẫu này vào thử nghiệm mức biểu hiện gen, và để đọc kết quả thử nghiệm.

Các thành phần của kit có thể được đưa ra dưới dạng bất kỳ, *ví dụ*, dạng lỏng, khô, bán khô, hoặc ở dạng khô lạnh, hoặc ở dạng để bảo quản trong điều kiện đông lạnh. Phổ biến là, các thành phần của kit được đưa ra dưới dạng vô trùng. Nếu chất phản ứng được đưa ra dưới dạng dung dịch lỏng, dung dịch lỏng này thường là dung dịch chứa nước, *ví dụ*, dung dịch chứa nước vô trùng. Nếu chất phản ứng được đưa ra dưới dạng khô, sự hoàn nguyên thường đạt được bằng cách bổ sung dung môi thích hợp. Dung môi, *ví dụ*, dung dịch đệm vô trùng, có thể tùy ý được đưa vào kit.

Kit có thể bao gồm một hoặc nhiều vật chứa các thành phần của kit ở nồng độ thích hợp để sử dụng trong thử nghiệm mức biểu hiện gen hoặc với các hướng dẫn pha loãng để sử dụng trong thử nghiệm này. Kit có thể bao gồm các vật chứa, các vật chia hoặc các ngăn cho các thành phần thử nghiệm, và tài liệu cung cấp thông tin. Ví dụ, các mẫu đối chứng dương và âm có thể được chứa trong chai hoặc lọ, máy phân loại tương hợp về mặt lâm sàng có thể được đóng kín trong bọc chất dẻo vô trùng, và vật liệu mang thông tin có thể được chứa trong bao cứng hoặc túi nhựa. Kit có thể bao gồm nhiều (*ví dụ*, bộ) vật chứa riêng, mỗi bộ chứa một hoặc nhiều dạng đơn vị (*ví dụ*, để sử dụng với một thử nghiệm) của tác nhân. Các vật chứa của kit có thể là kín khí và/hoặc chống nước. Vật chứa có thể được dán nhãn để sử dụng.

Kit có thể bao gồm vật liệu mang thông tin để thực hiện và đọc thử nghiệm. Kit có thể cũng đưa ra hướng dẫn về nơi cần thông báo kết quả thử nghiệm, *ví dụ*, đến trung tâm điều trị hoặc nơi cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Kit có thể bao gồm các mẫu thông báo kết quả thử nghiệm hoạt tính gen được mô tả ở đây, và địa chỉ và thông tin liên hệ liên quan đến nơi cần gửi các mẫu này hoặc các thông tin liên quan khác; hoặc địa chỉ URL (Định vị tài nguyên thống nhất) để thông báo kết quả trong cơ sở dữ liệu trực tuyến hoặc đơn trực tuyến (*ví dụ*, app). Theo một phương án khác, vật liệu mang thông tin có thể bao gồm hướng dẫn liên quan đến việc liệu người bệnh có nên nhận phép điều trị bằng tác nhân tế bào gốc kháng bệnh ung thư không, phụ thuộc vào kết quả của thử nghiệm này.

Vật liệu mang thông tin của các kit không bị giới hạn ở hình thức của nó. Trong nhiều trường hợp, vật liệu mang thông tin này, *ví dụ*, các hướng dẫn, được đưa ra dưới dạng vật in, *ví dụ*, bản in, hình vẽ, và/hoặc ảnh chụp, *ví dụ*, tờ nhãn hoặc in. Tuy nhiên, vật liệu mang thông tin này cũng có thể được đưa ra dưới các hình thức khác, như tài liệu đọc được bởi máy tính, bản ghi hình, hoặc bản ghi âm. Vật liệu mang thông tin của kit này có thể là thông tin liên hệ, *ví dụ*, địa chỉ địa lý, địa chỉ email, trang web hoặc số điện thoại, mà người dùng kit có thể lấy được thông tin quan trọng về thử nghiệm hoạt tính gen và/hoặc việc sử dụng nó trong các phương pháp được mô tả ở đây. Vật liệu mang thông tin cũng có thể được đưa ra dưới dạng hình thức kết hợp bất kỳ.

Mẫu đối tượng có thể được cung cấp cho nhà cung cấp thử nghiệm, *ví dụ*, nhà cung cấp dịch vụ (như tiện ích của bên thứ ba) hoặc nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe mà đánh giá mẫu trong thử nghiệm và đưa ra kết quả. Ví dụ, nhà cung cấp thử nghiệm có thể nhận mẫu từ đối tượng, như mẫu mô, hoặc mẫu huyết tương, máu hoặc huyết thanh, và đánh giá mẫu này nhờ sử dụng thử nghiệm được mô tả ở đây, và xác định rằng đối tượng này là ứng viên để nhận phép điều trị bằng chất ức chế như được mô tả ở đây. Nhà cung cấp thử nghiệm có thể thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe rằng đối tượng là ứng viên để điều trị bằng chất ức chế như được mô tả ở đây, và ứng viên này được dùng chất ức chế như được mô tả ở đây. Nhà cung cấp thử nghiệm có thể đưa ra các kết quả đánh giá, và tùy ý, các kết luận về một hoặc nhiều phép chẩn đoán, tiên lượng hoặc lựa chọn liệu pháp thích hợp cho, *ví dụ*, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, hoặc người bệnh, hoặc công ty bảo hiểm, dưới hình thức thích hợp bất kỳ, như bằng thư hoặc thư điện tử, hoặc thông qua cơ sở dữ liệu trực tuyến. Thông tin thu được và cung cấp bởi nhà cung cấp thử nghiệm có thể được lưu trữ trên cơ sở dữ liệu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ A

Trong ví dụ này, hoạt tính enzym của glutaminaza được đo nhờ thử nghiệm kết hợp kết quả. Glutamin và phosphat được cấp vào GAC ở nồng độ lần lượt bằng K_m và AC_{50} , và nồng độ GAC được điều chỉnh để tạo ra phản ứng tuyến tính trong thời gian 60 phút. Glutamat tạo ra được chuyển hóa thành 2-OG bởi sự dư động học của glutamat dehydroaza. Bước thứ hai này được cấu hình cho $2X K_m$ đối với NAD, do NAD dư là hạn chế. Tuy nhiên, sự dư động học của enzym kết hợp thứ ba, diaphoraza, quay vòng NAD từ NADH để giữ nồng độ NAD không đổi trong suốt quá trình thử nghiệm. Diaphoraza, cũng được cung cấp ở lượng dư động học, oxy hóa NADH được tạo ra bởi GDH trở lại thành NAD với sự khử rezasurin đi kèm thành resorufin huỳnh quang cao. Resorufin trong phạm vi sau thử nghiệm được dừng lại bằng SDS bởi Ex544/Em590. Sự giảm tín hiệu cho thấy sự ức chế một số thành phần của hệ enzym kết hợp. Các kết quả tiếp theo được sần lọc ngược đối với chỉ riêng GDH/diaphoraza để loại bỏ các kết quả đối với hệ enzym kết hợp trong thử nghiệm thứ hai.

1. Vật liệu

BSA	Sigma #3294 (không chứa proteaza)
diaphoraza	Enzym Worthington LS004330. Huyền phù lại ở 10 mg/ml trong ddH ₂ O và bảo quản ở nhiệt độ -80C.
EDTA	Sigma E6758 hoặc tương đương
glutamat dehydroaza	Sigma G7882
glutamin	Sigma G3126 hoặc tương đương
HEPES (pH8,5)	Sigma H3375 hoặc tương đương, đến pH 8,5 bằng NaOH
NaCl	Sigma S7653 hoặc tương đương
NAD	Sigma N7004; lưu ý: năng lượng sẽ phân hủy thành chất ức chế nếu được bảo quản ở lò sấy bên ngoài. Mua các lô nhỏ và điều chế các dung dịch gốc và bảo quản ở nhiệt độ -80C.
resazurin	Sigma 199303
natri dodecyl sulfat	Sigma L4390 hoặc tương đương
natri phosphat(pH8,5)	Điều chế từ dung dịch Sigma một bazơ (S8282) và hai bazơ (S7907) hoặc tương đương; nồng độ cuối của dung dịch gốc 1M được điều chế từ dung dịch gốc 1 M của mỗi trong số các dung dịch hai bazơ và một bazơ

2. Dung dịch đệm

Dung dịch đệm 2X (300 mM NaCl, 100 mM HEPES pH 8,5, 0,1% BSA, 0,5 mM EDTA, 100 mM natri phosphat pH 8,5)

Hỗn hợp cơ chất 5X (nồng độ cuối của dung dịch đệm 1X, với 13 mM glutamin, 100 μ M resazurin, 50 μ g/ml diaphoraza)

Hỗn hợp enzym 1,2X (nồng độ cuối của dung dịch đệm 1X, với 0,875 μ g/ml GAC, 1,56 mM NAD, 6,25 đơn vị/ml GDH)

Hỗn hợp dừng (SDS 6% trong ddH₂O)

Quy trình phản ứng

1. Bỏ sung 1 μ l hợp chất trong DMSO 100%
2. Bỏ sung 40 μ l hỗn hợp enzym và ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng
3. Bỏ sung 10 μ l hỗn hợp cơ chất để bắt đầu phản ứng
4. Làm nguội phản ứng bằng 25 μ l SDS 6% và đọc kết quả Ex544 Em 590

Ví dụ B:

Trong ví dụ này, khả năng hợp chất ức chế hệ thử nghiệm enzym kết hợp của phương pháp HTS glutaminaza, mà bao gồm glutamat dehydroaza và diaphoraza, được kiểm tra thông qua thử nghiệm kết hợp kết quả. Glutamat được cung cấp ở nồng độ Km vào GDH, mà sau đó thực hiện phản ứng khử amit hóa khử để tạo ra 2OG. NAD được cấp ở nồng độ Km 2X vào hệ, và theo dõi sự chuyển hóa của nó thành NADH bởi hoạt tính của diaphoraza. Diaphoraza, được cấp ở lượng dư động học lớn vào GDH, chuyển hóa NADH trở lại thành NAD để giữ mức NAD không đổi trong quá trình phản ứng trong khi khử rezasurin thành resorufin huỳnh quang cao ở cùng thời điểm. Resorufin trong phạm vi sau thử nghiệm được dừng lại bằng SDS bởi Ex544/Em590. Sự giảm tín hiệu cho thấy sự ức chế một số thành phần của hệ enzym kết hợp.

3. Vật liệu

BSA	Sigma #3294 (không chứa proteaza)
diaphoraza	Enzym Worthington LS004330. Huyền phù lại ở 10 mg/ml trong ddH ₂ O và bảo quản ở nhiệt độ -80C.
EDTA	Sigma E6758 hoặc tương đương
glutamat dehydroaza	Sigma G7882
Axit glutamic	Sigma G1251 hoặc tương đương
HEPES (pH8,5)	Sigma H3375 hoặc tương đương, đến pH 8,5 bằng NaOH
NaCl	Sigma S7653 hoặc tương đương

NAD	Sigma N7004; lưu ý: năng lượng sẽ phân hủy thành chất ức chế nếu được bảo quản ở lò sấy bên ngoài. Mua các lô nhỏ và điều chế các dung dịch gốc và bảo quản ở nhiệt độ -80C.
resazurin	Sigma 199303
natri dodexyl sulfat	Sigma L4390 hoặc tương đương

4. Dung dịch đệm

Dung dịch đệm 2X (300 mM NaCl, 100 mM HEPES pH 8,5, 0,1% BSA, 0,5 mM EDTA, 100 mM phosphat pH 8,5)

Hỗn hợp cơ chất 2X (nồng độ cuối của dung dịch đệm 1X, 40 μ M resazurin, 1,8 mM glutamat, 20 μ g/ml diaphoraza)

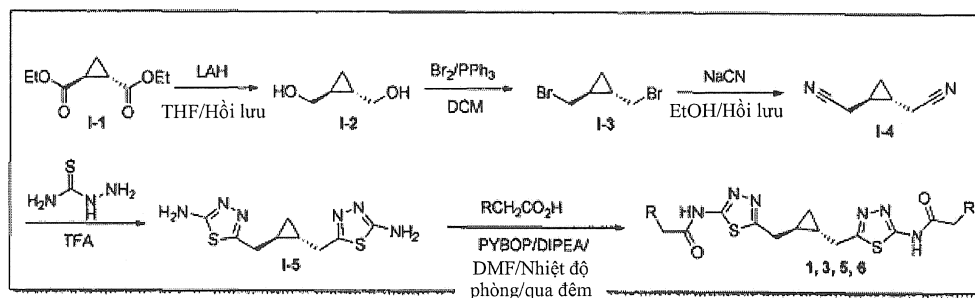
Hỗn hợp NAD 10X (nồng độ cuối của dung dịch đệm 1X, 12,5 mM NAD)

Hỗn hợp enzym 2,5X (nồng độ cuối của dung dịch đệm 1X, enzym GDH như được xác định đối với độ tuyến tính thích hợp; ví dụ 0,05 đơn vị/ml như được mô tả ở đây để đạt được nồng độ cuối là 0,02 đơn vị/ml)

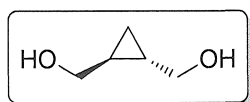
Quy trình phản ứng

1. Bổ sung 1 μ l hợp chất trong DMSO 100%
2. Bổ sung 20 μ l hỗn hợp enzym và ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng
3. Bổ sung 5 μ l hỗn hợp NAD
4. Bổ sung 25 μ l hỗn hợp cơ chất để bắt đầu phản ứng
5. Làm nguội phản ứng bằng 25 μ l SDS 6% và đọc kết quả Ex544 Em 590

Ví dụ 1

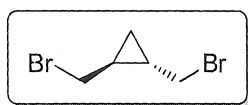


trans-xyclopropan-1,2-diyl dimetanol (I-2):



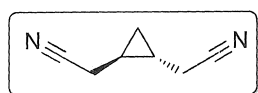
Điều chế hợp chất **I-2** theo quy trình được báo cáo trong tài liệu (*Org. Synth.* **2008**, 85, 15). Bổ sung từ từ (1S,2S)-diethyl xyclopropan-1,2-dicarboxylat (1 đương lượng) vào dịch huyền phù chứa LiAlH_4 (1,5 đương lượng) trong THF ở nhiệt độ 0 °C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp không đồng nhất này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Làm nguội phản ứng bằng cách bổ sung thận trọng dung dịch NH_4Cl bão hòa tiếp theo là EtOAc. Khuấy khối phản ứng trong 5 giờ tiếp theo dẫn đến sự kết tủa chất rắn màu vàng sáng mà được lọc qua đệm celite. Lớp celite này được rửa thêm bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm bay hơi để thu được khối nhão mà được tinh chế qua phép sắc ký cột (EtOAc 80%/hexan làm chất rửa giải) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề **I-2**.

***trans*-1,2-bis(bromometyl)xyclopropan (**I-3**):**



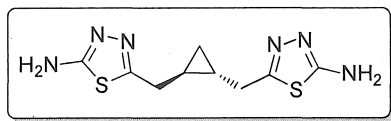
Hợp chất **I-3** được điều chế theo quy trình được báo cáo (*Tetrahedron Lett.* **1997**, 53, 10459). Bổ sung từ từ brom (2,1 đương lượng) vào dung dịch chứa triphenylphosphin (2,1 đương lượng) trong DCM ở nhiệt độ 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 0,25 giờ trước khi bổ sung *trans*-xyclopropan-1,2-diyl dimetanol **I-2** (1 đương lượng) (dưới dạng dung dịch trong THF). Sau đó hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong một giờ. Trong quá trình chiết, tất cả các chất bay hơi được làm bay hơi và khối thô được tinh chế nhờ sử dụng phép sắc ký cột (EtOAc 30%/hexan) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề **I-3**.

***trans*-2,2'-(xyclopropan-1,2-diyl)diacetoxynitril (**I-4**):**



Hợp chất **I-4** được điều chế theo quy trình được báo cáo (*Tetrahedron Lett.* **1997**, 53, 10459). *trans*-1,2-bis(bromometyl)cyclopropan **I-3** (1 đương lượng) được hòa tan trong hỗn hợp EtOH/nước (2/1). Sau khi bổ sung NaCN (4 đương lượng) hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm. Tất cả các chất bay hơi được làm bay hơi để thu được khối nhão mà được hòa tan trong nước và chiết bằng ete. Chiết thêm lớp nước bằng ete và các lớp hữu cơ gom lại được làm bay hơi để thu được hợp chất ở tiêu đề **I-4**. Chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

***trans*-5,5'-(-xyclopropan-1,2-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (**I-5**):**

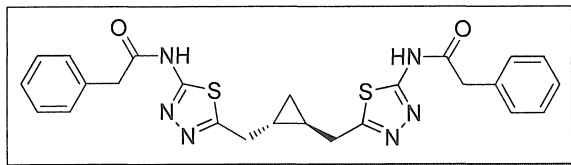


trans-2,2'-(xyclopropan-1,2-diyl)diazetonitril **I-4** (1 đương lượng) được hòa tan trong TFA (2,0 mL) và thiosemicarbazit (2 đương lượng) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 100 °C trước khi làm nguội phản ứng bằng cách bổ sung thận trọng dung dịch NaHCO₃ bão hòa ở nhiệt độ 0 °C để đưa pH về quanh 8~9. Chất rắn kết tủa được lọc và tinh chế thêm để thu được hợp chất *trans*-5,5'-(xyclopropan-1,2-diylbis(metylen))bis(1,3,4thiadiazol-2-amin) **I-5**.

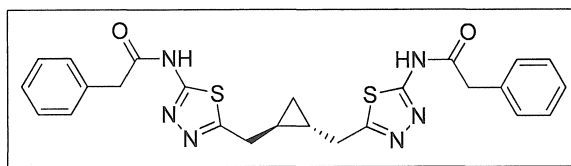
Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất 1, 3, 5, và 6:

Bổ sung PYBOP (3 đương lượng) và DIPEA (6 đương lượng) vào dịch huyền phù chứa *trans*-5,5'-(xyclopropan-1,2-diylbis(metylen))bis(1,3,4thiadiazol-2-amin) (**I-5**) (1 đương lượng) và axit thích hợp (3 đương lượng) trong DMF và khuấy qua đêm. Sau đó bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chất thu được được lọc và tinh chế để thu được hợp chất mong muốn.

N,N'-(5,5'-(*trans*-xyclopropan-1,2-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-phenyl axetamit) (**1**):

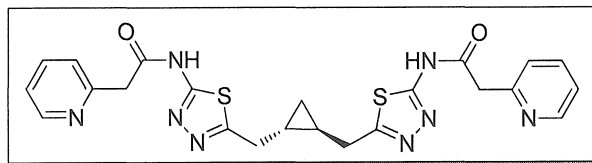


+

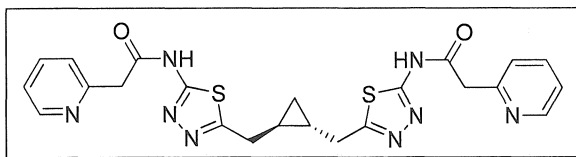


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0,5-0,7 (m, 2H), 1,0-1,2 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 4H), 3,7-3,9 (s, 4H), 7,2 (m, 10H), 12,60 (br s, 2H). Khối (M⁺+1): 505,10.

N,N'-(5,5'-(*trans*-xyclopropan-1,2-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-2-yl)axetamit) (**3**):

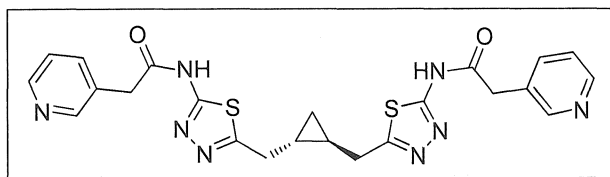


+

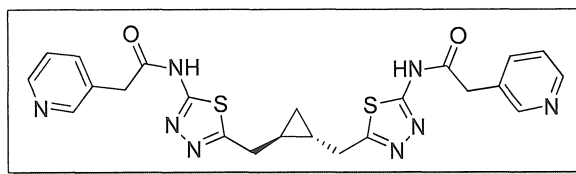


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,62 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 2,82-3,02 (m, 4H), 4,0 (s, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,80 (t, 2H), 8,50 (d, 2H), 12,68 (br s, 2H); Khối (M^++1): 507,05.

***N,N'*-(5,5'-(*trans*-xyclopropan-1,2-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-3-yl)axetamit) (5):**

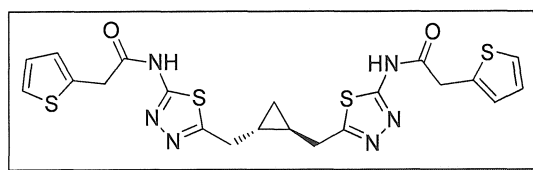


+

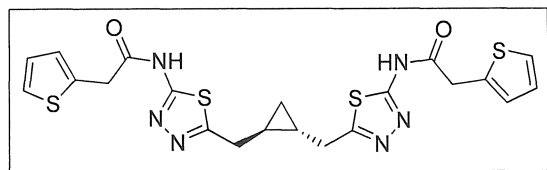


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0,58-0,65 (m, 2H), 1,02-1,16 (m, 2H), 2,80-3,13 (m, 4H), 3,84 (s, 4H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,72-7,80 (m, 2H), 8,41-8,58 (m, 4H), 12,63 (br s, 2H). Khối (M^++1): 507,05.

***N,N'*-(5,5'-(*trans*-xyclopropan-1,2-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(thiophen-2-yl)axetamit) (6):**

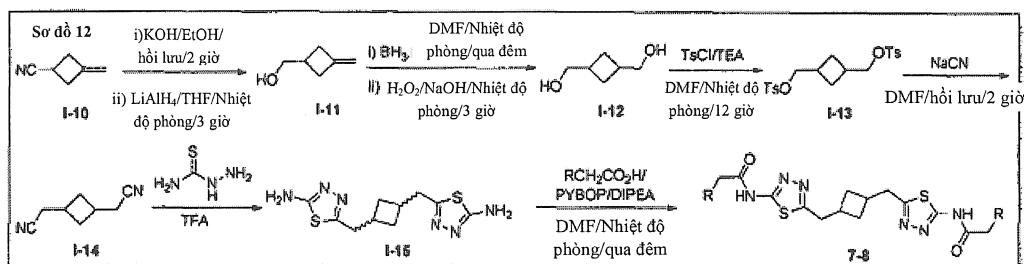


+

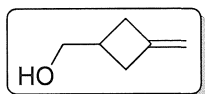


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0,58-0,64 (m, 2H), 1,05-1,19 (m, 2H), 2,82-3,04 (m, 4H), 4,03 (s, 4H), 6,93-7,03 (m, 4H), 7,42 (s, 2H), 12,62 (br s, 2H). Khối (M^++1): 516,90.

Ví dụ 2



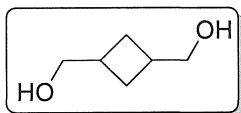
(3-metylenxyclobutyl)metanol (I-11):



Hợp chất **I-10** được mua từ nguồn thương mại và quá trình thủy phân **I-10** được tiến hành theo quy trình trong tài liệu (*J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5507). Bổ sung KOH (4 đương lượng) vào dung dịch chứa 3-metylenxyclobutancarbonitril **I-10** (1 đương lượng) trong EtOH trong nước (50%) và hỗn hợp không đồng nhất này được làm nóng đến khi hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Khi làm nguội, tất cả các chất bay hơi được làm bay hơi và chất rắn được tạo huyền phù trong nước. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 2 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N và chiết hợp chất mong muốn bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 khan và làm bay hơi để thu được axit 3-metylenxyclobutancarboxylic ở hiệu suất định lượng. Chất này được chuyển trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bổ sung từ từ axit 3-metylenxyclobutancarboxylic (trong THF) (1 đương lượng) vào dịch huyền phù chứa LiAlH_4 (1,5 đương lượng) trong THF ở nhiệt độ 0°C . Bỏ chậu làm nguội ra và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ. Tiếp theo là chiết Fischer, thu được hợp chất mong muốn **I-11**. Chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

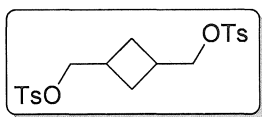
Xyclobutan-1,3-diyldimetanol (I-12):



(3-Metylenxyclobutyl)metanol **I-11** (1 đương lượng) được hòa tan trong THF khan và $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (1 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C . Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Làm nguội phản ứng bằng cách bổ sung thận trọng NaOH (dung dịch 3M trong nước) ở nhiệt độ 0°C tiếp theo là bổ sung H_2O_2 . Tiếp tục khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi pha

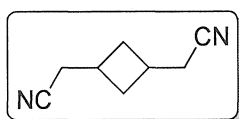
loãng bằng nước và chiết diol này bằng etyl axetat. Chất thô được chuyển trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Xyclobutan-1,3-diylbis(metylen) bis(4-metylbenzensulfonat) (I-13):



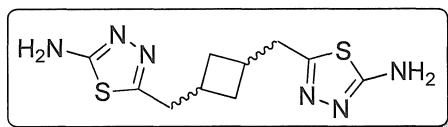
Dung dịch chứa xyclobutan-1,3-diyl dimetanol **I-12** (1 đương lượng) và TEA (3 đương lượng) trong diclometan được làm mát đến nhiệt độ 0 °C và tosylclorua (2 đương lượng) được bổ sung từng phần. Hỗn hợp phản ứng được để yên trong thời gian 12 giờ. Trong quá trình chiết, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và rửa lớp hữu cơ bằng nước. Cô lớp hữu cơ để tạo ra sản phẩm mong muốn **I-13**.

2,2'-(Xyclobutan-1,3-diyl)diacetoxinitril (I-14):



Bổ sung NaCN (6 đương lượng) vào dung dịch chứa xyclobutan-1,3-diylbis(metylen) bis(4-metylbenzensulfonat) **I-13** (1 đương lượng) trong DMF và được hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Trong quá trình chiết, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết hợp chất mong muốn bằng etyl axetat. Việc làm bay hơi dung môi hữu cơ thu được hợp chất **I-14**.

5,5'-(xyclobutan-1,3-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (I-15):



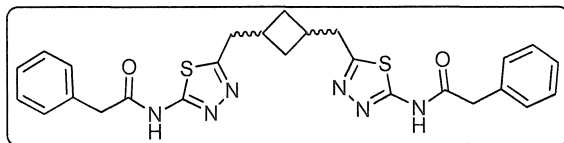
Bổ sung thiosemicarbazit (2 đương lượng) vào dung dịch chứa 2,2'-(Xyclobutan-1,3-diyl)diacetoxinitril **I-14** (1 đương lượng) trong TFA và khuấy dung dịch ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và làm nguội phản ứng bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Chất này được lọc và lần lượt rửa bằng nước, etyl axetat và dietyl ete. Thu được diamin **I-15**.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất 7 và 8:

Bổ sung PYBOP (3 đương lượng) vào dung dịch chứa axit tương đương (2 đương lượng) và DIPEA (6 đương lượng) trong DMF (NMP đối với dẫn xuất pyridyl) ở nhiệt độ 0 °C và khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hợp chất **I-15** được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau đó bổ sung nước và sản phẩm mong muốn được chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm bay hơi dưới áp

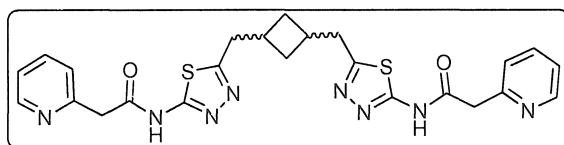
suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm tinh khiết.

***N,N'*-(5,5'-(xyclobutan-1,3-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-phenylaxetamit) (8):**



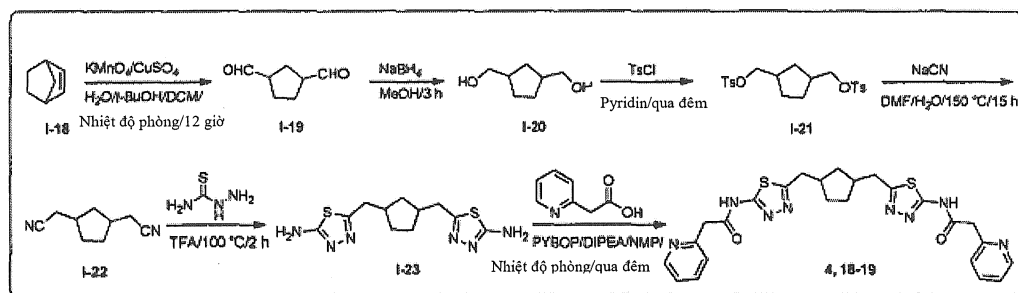
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,9-1,2 (m, 1H), 1,42-1,60 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 1H), 3,0-3,16 (m, 4H), 3,80 (s, 4H), 7,10-7,40 (m, 10H), 12,62 (br s, 2H); Khối (M^++1): 519,19, 541,25 (M^++23).

***N,N'*-(5,5'-(xyclobutan-1,3-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-2-yl)axetamit) (7):**

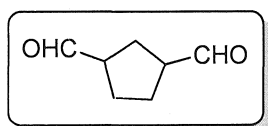


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,19 -1,22 (m, 1H), 1,45 - 1,61 (m, 1H), 1,82 - 1,92 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 3,01 - 3,16 (m, 4H), 4,01 (s, 4H), 7,22 - 7,42 (m, 4H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 8,44 (s, 2H), 12,6 (br s, 2H). Khối (M^++23): 543,15.

Ví dụ 3



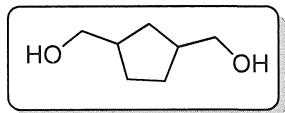
Xyclopentan-1,3-dicarbaldehyt (I-19):



KMnO_4 (3,2 đương lượng) và $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2 đương lượng) được cho vào trong diclometan và nước cất được bổ sung vào dịch huyền phù này. Norbornen **I-18** (1 đương lượng) được hòa tan trong diclometan và bổ sung từ từ vào hỗn hợp oxy hóa tiếp theo là *t*-butanol. Sau 3 giờ hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và rửa bằng nước muối bão hòa. Sau

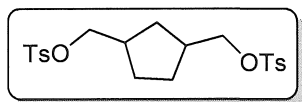
đó rửa lại nước muối này bằng diclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, và loại bỏ dung môi bằng cách làm bay hơi quay ở nhiệt độ môi trường để tạo ra sản phẩm mong muốn **I-19**.

Xyclopentan-1,3-diyl dimetanol (I-20):



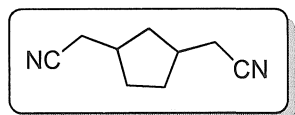
Bổ sung metanol được khử oxy vào 1,3-xyclopentandicarbaldehyt **I-19** (1 đương lượng) trong bình thót cổ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 0°C và NaBH₄ (2 đương lượng) được bổ sung vào dưới dạng các phần phân ước nhỏ nhằm tránh tăng nhiệt độ phản ứng lên trên 10°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 3 giờ trong bầu khí nitơ. Nước cất được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để làm nguội NaBH₄ còn lại bất kỳ và sau đó làm bay hơi quay để loại bỏ metanol ra khỏi dung dịch này. Hỗn hợp còn lại được chiết bằng diclometan (5 lần) và các phân đoạn hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan và làm bay hơi đến khi khô để tạo ra hợp chất ở tiêu đề **I-20**.

Xyclopentan-1,3-diylbis(metylen) bis(4-metylbenzensulfonat) (I-21):



Xyclopentan-1,3-diyl dimetanol **I-20** (1 đương lượng) trong pyridin được làm mát đến nhiệt độ 0°C và p-toluen sulfonyl clorua (3 đương lượng) được bổ sung từng phần và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, pyridin được chưng cất ra. Phần còn lại được pha loãng bằng dietyl ete, rửa bằng dung dịch HCl 1N, dung dịch NaHCO₃, nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra sản phẩm mong muốn **I-21**.

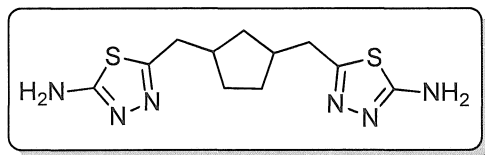
2,2'-(xyclopentan-1,3-diyl)diacetoxonitril (I-22):



Xyclopentan-1,3-diylbis(metylen) bis(4-metylbenzensulfonat) **I-21** (1 đương lượng) được cho vào trong hỗn hợp DMF:H₂O (3:1) và natri xyanua (6 đương lượng) được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 15 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước, chiết

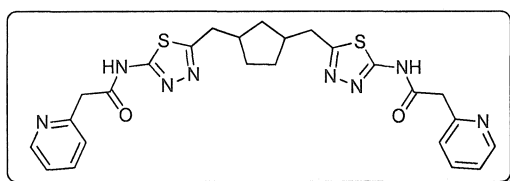
bằng diethyl ete. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế để tạo ra sản phẩm mong muốn **I-22**.

5,5'-(xyclopentan-1,3-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (I-23):



Hợp chất ở tiêu đề được tổng hợp từ 2,2'-(xyclopentan-1,3-diyl)diacetoxynitril **I-22** theo quy trình được mô tả cho các hợp chất **I-15**.

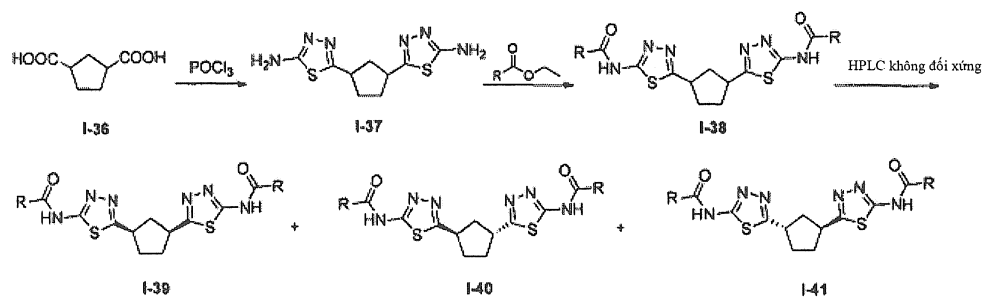
N,N'-(5,5'-(xyclopentan-1,3-diylbis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-2-yl) axetamit) (4):



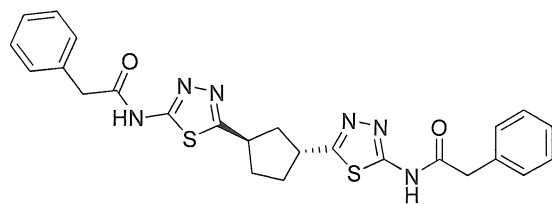
Hợp chất ở tiêu đề được tổng hợp từ 5,5'-(xyclopentan-1,3-diylbis(metylen))bis(1,3,4thiadiazol-2-amin) **I-15** theo quy trình như được mô tả cho hợp chất 7 and 8.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,35-1,40 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,20-2,24 (m, 2H), 2,98(d, 4H), 4,00 (s, 4H), 7,26 (t, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,78 (t, 2H), 8,50 (d, 2H), 12,70 (br s, 2H); Khối ($M^+ + 1$): 535,10.

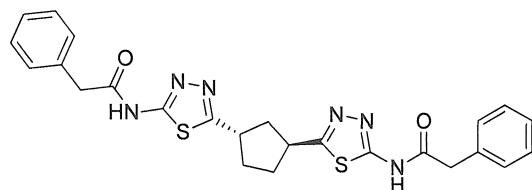
Ví dụ 4



N,N'-(5,5'-((1R,3R)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-phenylaxetamit) (19)

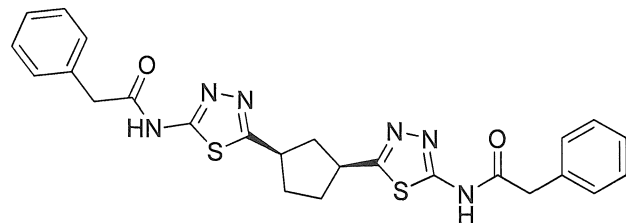


+



^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,92-1,95 (m, 2H), 2,26-2,29 (m, 2H), 2,34-2,37 (t, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,72-3,76 (m, 4H), 7,24-7,34 (m, 10H), 11,8 (s, 2H); Khối ($\text{M}^+ + 1$): 505,7.

N,N'-(5,5'-((1R,3S)-cyclopentane-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-phenylacetamide) (18)

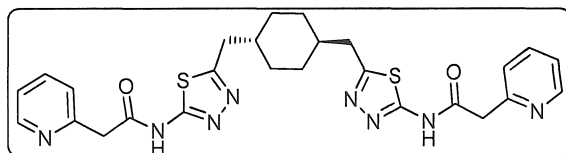


^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,94-1,97 (m, 2H), 2,08-2,09 (t, 1H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,61-2,64 (t, 1H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,75 (s, 4H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,31-7,34 (t, 8H), 11,7 (s, 2H); Khối ($\text{M}^+ + 1$): 505,7.

Ví dụ 5

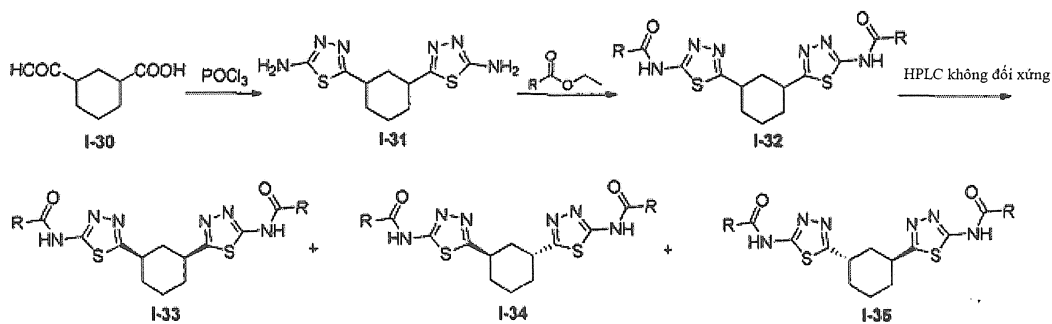
N,N'-(5,5'-((1R,4R)-cyclohexane-1,4-diyl)bis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-2-yl) acetamide) (2):

Hợp chất ở tiêu đề được tổng hợp từ 5,5'-((1R,4R)-cyclohexane-1,4-diyl)bis(metylen))bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (trans) theo quy trình như được mô tả cho hợp chất 7 and 8.

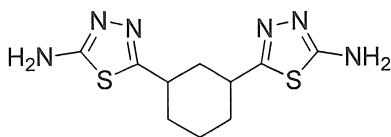


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,0 (t, 2H), 1,60 - 1,80 (m, 8H), 2,85 (d, 4H), 4,0 (s, 4H), 7,30 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,80 (t, 2H), 8,50 (d, 2H), 12,65 (br s, 2H); Khối ($\text{M}^+ + 1$) 549,10.

Ví dụ 6

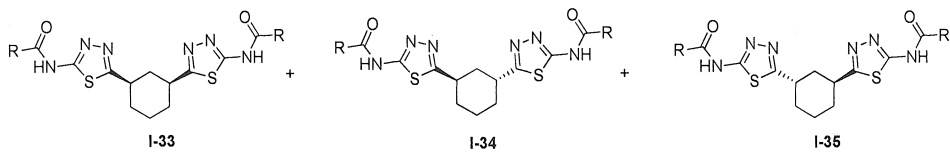


5,5'-(xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (I-31):



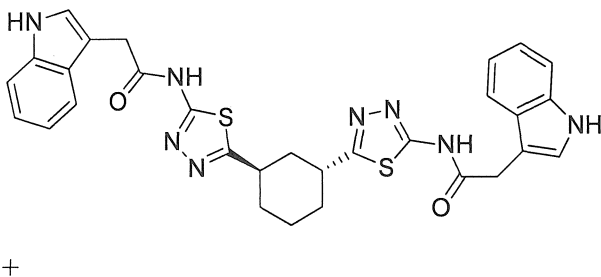
Hỗn hợp của axit xyclohexan-1,3-dicarboxylic (1,0 đương lượng) và thiosemicarbazit (2,0 đương lượng) được cho vào POCl_3 (6,0 đương lượng) và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và đổ vào đá lạnh. Hỗn hợp thu được được lọc và sau đó đưa về pH 8 nhờ sử dụng KOH. Chất được tạo ra thu được được rửa bằng nước và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (**31**). Chất này được sử dụng nguyên dạng cho bước tiếp theo.

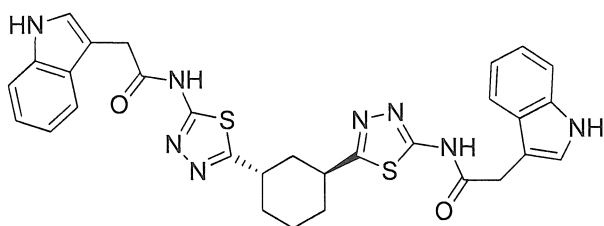
Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất (I-33 đến I-35):



Hỗn hợp của hợp chất (**I-31**) (1 đương lượng), este tương đương (2,5 đương lượng), t-BuOK (3,0 đương lượng) trong DMF được khuấy ở nhiệt độ 120-140 °C trong thời gian 30-60 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng các phương pháp chuẩn để tạo ra các sản phẩm mong muốn.

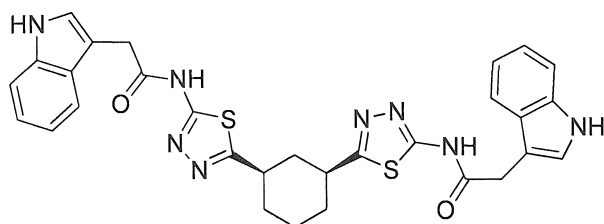
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(1H-indol-3-yl)axetamit(22):





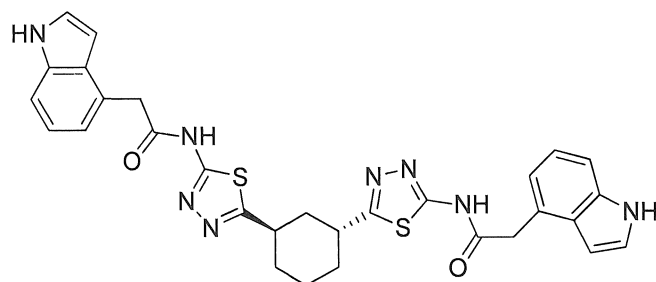
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,58(s, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,27 (s, 2H), 3,44(s, 2H), 3,88 (s, 4H), 6,97-7,00(t, 4H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,56-7,57(d, 2H), 10,96(s, 2H); Khối (M⁺+H): 596,7.

N,N'-((5,5'-((1S,3R)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(1H-indol-3-yl)acetamit) (23):

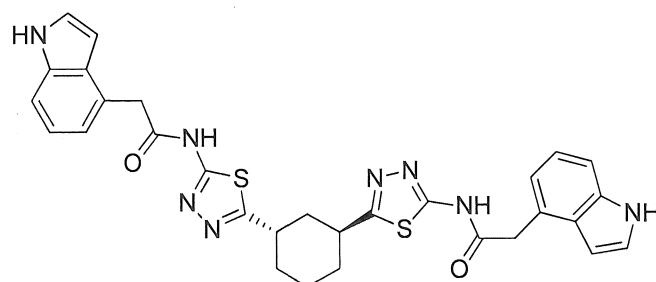


^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,49-1,55(s, 3H), 1,75-1,77 (m, 1H), 1,88(m, 1H), 2,05-2,07 (m, 2H), 2,28-2,41(d, 1H), 3,23-3,27(t, 2H), 3,88 (s, 4H), 6,97-7,00(t, 4H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,56-7,57(d, 2H), 10,95(s, 2H), 12,53(s, 2H); Khối (M⁺+H): 596,7.

N,N'-((5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(1H-indol-4-yl)acetamit) (24):

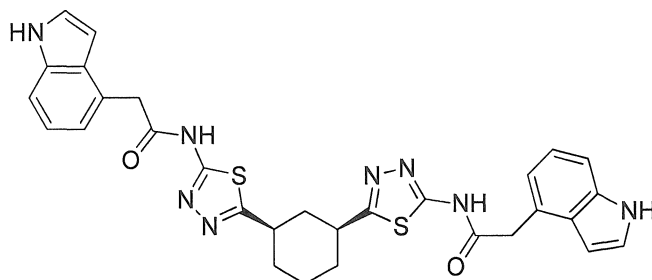


+



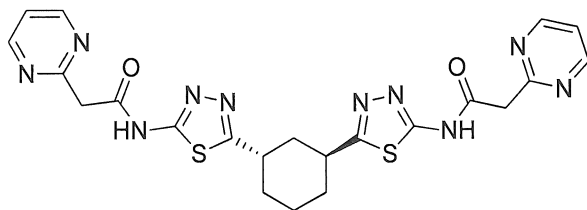
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,01(s, 2H), 1,57-1,60(s, 4H), 2,2 (S, 2H), 3,45(S, 2H), 4,01 (s, 4H), 6,55(s, 2H), 6,94-6,96(d, 2H), 7,02-7,05(d, 2H), 7,28-7,33 (m, 4H), 11,11(s, 2H); Khối (M⁺+H): 596,7.

N,N'-(5,5'-((1S,3R)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(1H-indol-4-yl)axetamit) (25):



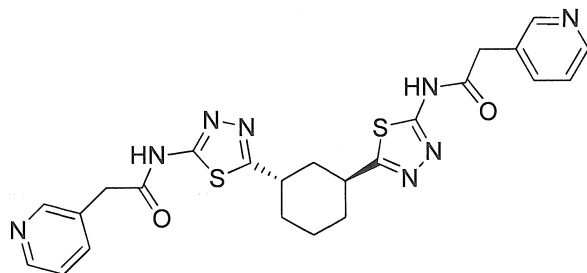
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,49-54(m, 3H), 1,74-1,76(s, 2H), 1,87-1,90(m, 3H), 2,37-2,45 (m, 2H), 3,99 (s, 4H), 6,54(s, 2H), 6,94-6,96(d, 2H), 7,03-7,04(d, 2H), 7,2-7,31 (m, 4H), 11,11(s, 2H); Khối (M⁺+H): 597,3.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyrimidin-2-yl)axetamit) (27):



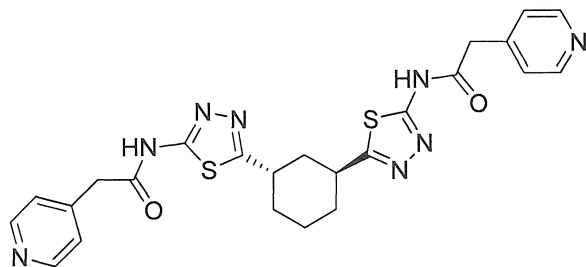
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61-1,63(m, 2H), 1,83-1,92 (d, 4H), 2,29 (s, 2H), 3,46(s, 2H), 4,11 (s, 4H), 7,40-7,42(t, 2H), 8,75-8,77(d, 4H), 12,02(s, 2H); Khối (M⁺+H): 522,8.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-3-yl)axetamit) (28):



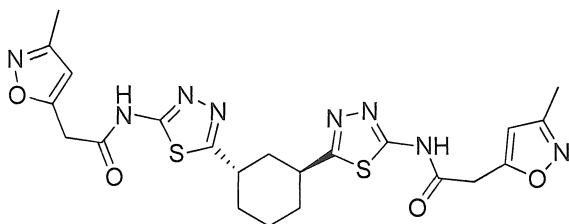
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,59-1,61(m, 2H), 1,81-1,94 (d, 4H), 2,26 (s, 2H), 3,44(s, 2H), 3,83 (s, 4H), 7,34-7,37(m, 2H), 7,72-7,74(d, 2H), 8,46-8,51(d, 4H), 12,75 (s, 2H); Khối (M⁺+H): 521,3.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-4-yl)axetamit) (29):



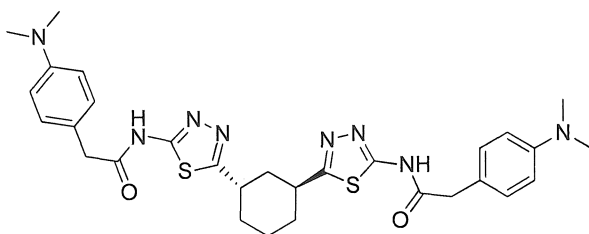
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,59-1,62(m, 2H), 1,82-1,93 (d, 4H), 2,27 (s, 2H), 3,45(s, 2H), 3,85 (s, 4H), 7,33-7,34(d, 4H), 8,51-8,52(d, 4H), 12,49 (s, 2H); Khối (M⁺+H): 521,2.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-metylisoxazol-5-yl)axetamit) (30):



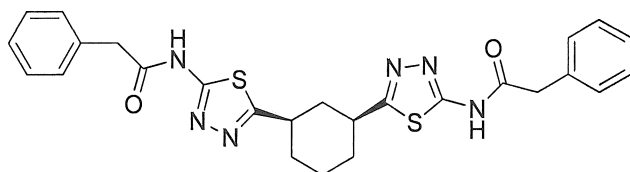
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61-1,64(t, 2H), 1,83-1,97 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 2,30-2,32(s, 2H), 3,49-3,51(t, 2H), 4,07(s, 4H), 6,30(s, 2H), 12,82 (s, 2H); Khối (M⁺+H): 529,2.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(dimetylamino)phenyl)axetamit) (31):



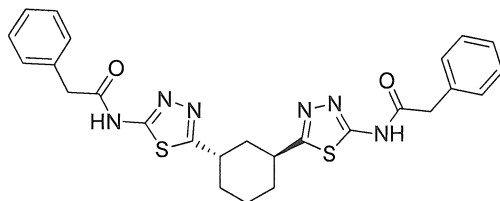
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,59(s, 2H), 1,80-1,84(m, 4H), 2,27-2,29(t, 2H), 2,85(s, 12H), 3,45-3,47(t, 2H), 3,63(, 4H), 6,67-6,69(d, 2H), 7,13-7,14(d, 2H), 12,55(s, 2H); Khối (M⁺+H): 605,3.

N,N'-(5,5'-((1R,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-phenylaxetamit) (10):



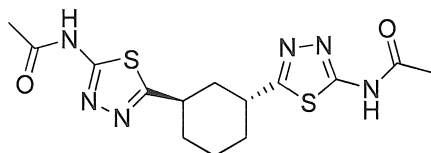
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,16-2,04 (m, 2H), 2,32-2,37 (d, 1H), 3,15-3,33 (d, 2H), 3,66 (s, 4H), 7,21-7,30 (m, 10H); Khối (M⁺+1): 519,7.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-phenylaxetamit) (11):

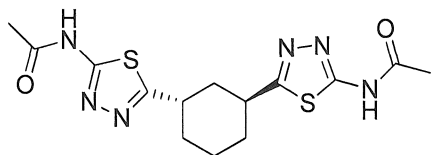


^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,5-1,61 (t, 2H), 1,91-1,93 (t, 4H), 2,29 (s, 2H), 3,46-3,47 (d, 2H), 3,80 (s, 4H), 7,25-7,35 (m, 10H), 12,7 (s, 2H); Khối (M⁺+1): 519,7.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))diacetamit (12):

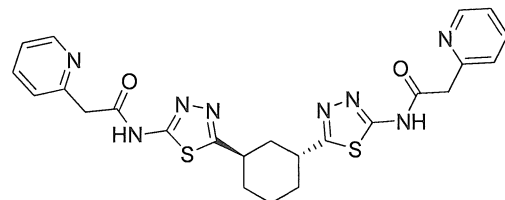


+

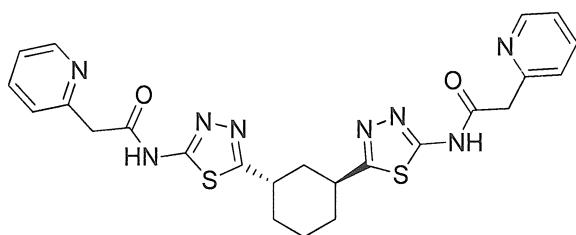


^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,61-1,63 (t, 2H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,17 (s, 6H), 2,30-2,32 (d, 2H), 3,46-3,48 (t, 2H), 12,2 (s, 2H); Khối (M⁺+1): 367,7.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-2-yl)axetamit) (14):

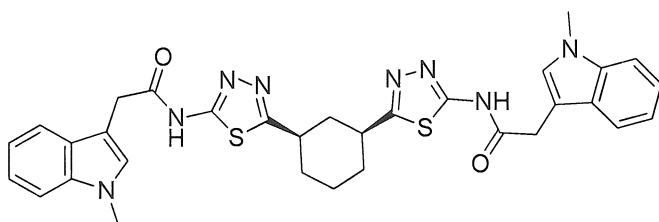


+



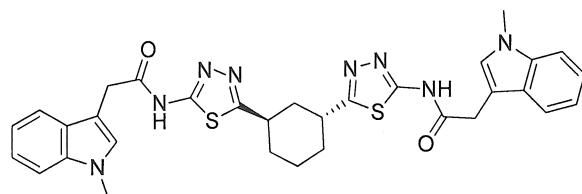
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,60-1,63 (t, 2H), 1,83-1,85 (t, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 2,28-2,30 (t, 2H), 3,45-3,47 (t, 2H), 3,97 (s, 4H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,39-7,40 (d, 2H), 7,74-7,78 (m, 2H), 8,48-8,49 (t, 2H), 12,1 (s, 2H); Khối (M⁺+1): 521,7.

N,N'-((5,5'-((1R,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)axetamit) (15):

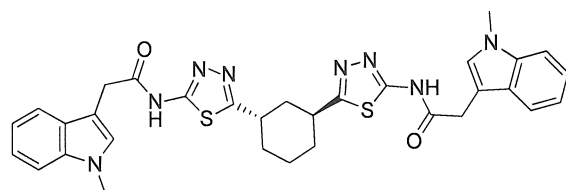


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,49-1,57 (m, 3H), 1,74-1,79 (t, 1H), 1,88-1,91 (d, 1H), 2,05-2,08 (t, 2H), 2,38-2,40 (d, 1H), 3,23-3,28 (t, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,87 (s, 4H), 12,6 (s, 2H); Khối (M⁺+1): 625,7.

N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)axetamit) (16):

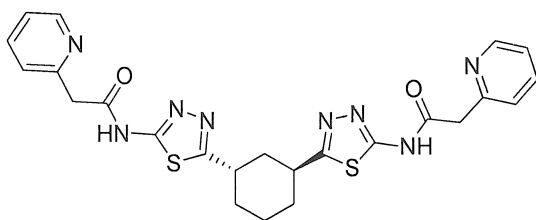


+



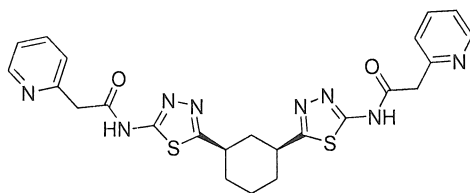
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,57-1,59 (t, 2H), 1,81-1,92 (m, 4H), 2,26-2,27 (d, 2H), 3,44-3,46 (t, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,88 (s, 4H), 7,01-7,04 (t, 2H), 7,13-7,16 (t, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,39-7,41 (d, 2H), 7,57-7,59 (d, 2H), 12,6 (s, 2H); Khối (M⁺+1): 625,7.

N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-2-yl)axetamit) (21):



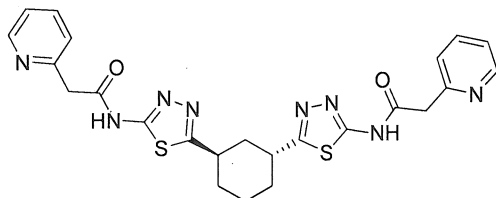
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,60-1,62 (t, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H), 2,29-2,31 (t, 2H), 3,47-3,49 (t, 2H), 4,00 (s, 4H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,38-7,40 (d, 2H), 7,75-7,78 (m, 2H), 8,48-8,49 (d, 2H), 12,6 (t, 2H); Khối (M⁺+1): 521,7.

N,N'-(5,5'-((1R,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-2-yl)axetamit) (20):



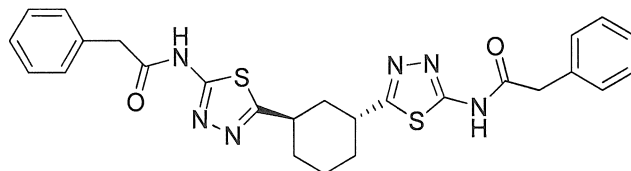
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,52-1,62 (m, 3H), 1,78-1,80 (d, 1H), 1,90-1,93 (d, 1H), 2,07-2,10 (d, 2H), 2,42-2,44 (d, 1H), 3,26-3,34 (m, 2H), 4,00 (s, 4H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,39-7,40 (d, 2H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,48-8,49 (d, 2H), 12,6 (s, 2H); Khối (M⁺+1): 521,7.

N,N'-(5,5'-((1R,3R)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridin-2-yl)axetamit) (17):

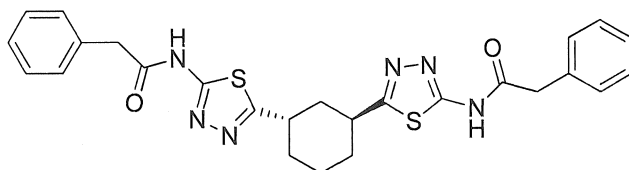


^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,61-1,62 (d, 2H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,92-1,94 (t, 2H), 2,29-2,31 (t, 2H), 3,47-3,49 (t, 2H), 4,00 (s, 4H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,38-7,40 (d, 2H), 7,75-7,78 (m, 2H), 8,48-8,49 (d, 2H), 12,6 (t, 2H); Khối (M⁺+1): 521,7.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-phenylaxetamit) (9):



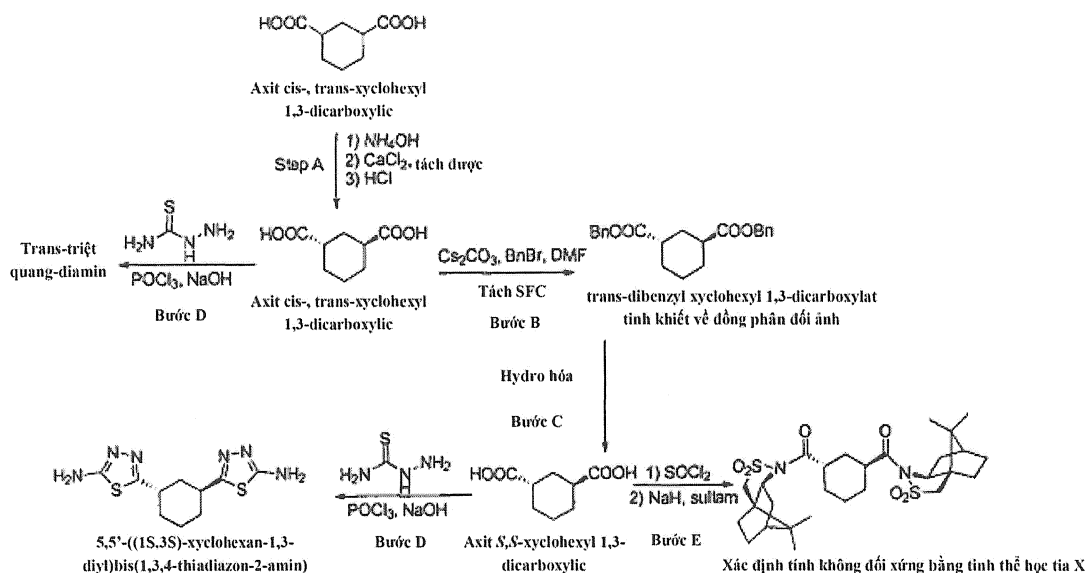
+



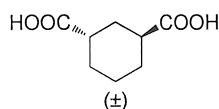
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,59 (s, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,79 (s, 4H), 7,26-7,32 (t, 10H); Khối ($\text{M}^+ + 1$): 519,7.

Ví dụ 7

5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin)

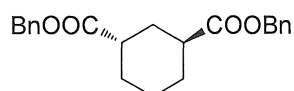


Bước A: Axit <trans- xyclohexyl 1,3-dicarboxylic



Axit cis, trans- xyclohexyl 1,3-dicarboxylic (4,00 g, 23,23 mmol) được hòa tan trong amoni hydroxit đậm đặc ở nhiệt độ 0°C . CaCl_2 (3,09 g, 27,88 mmol) trong nước (5 mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C . Chất thu được được lọc ra, và axit hóa dịch lọc bằng HCl đậm đặc. Chất thu được được thu gom bằng cách lọc và làm khô *trong chân không* để tạo ra axit *trans*- xyclohexyl 1,3-dicarboxylic. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 1,44 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 12,13 (br s, 2H). LC-MS : m/z 171,2 (M-H^-)

Bước B: (S,S)- dibenzyl xyclohexyl 1,3-dicarboxylat

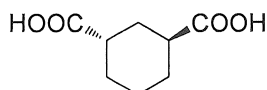


Bổ sung BnBr (4,36 g, 25,5 mmol) vào hỗn hợp của axit *trans*- xyclohexyl 1,3-dicarboxylic (1,46 g, 8,5 mmol), Cs_2CO_3 (8,28 g, 25,5 mmol) trong DMF (20 mL). Hỗn hợp

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bầu khí nitơ trong thời gian 3 giờ. Phần còn lại được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa dung dịch hữu cơ gom lại bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra 3 g trans-dibenzyl xyclohexyl 1,3-dicarboxylat. ^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,51 – 7,30 (m, 10H), 5,15 (s, 4H), 2,84 – 2,72 (m, 2H), 2,06 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,56 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=353,4

Tách SFC không đối xứng: 3 g trans-dibenzyl xyclohexyl 1,3-dicarboxylat được tách bằng SFC không đối xứng để tạo ra 1,4 g (*S,S*)- dibenzyl xyclohexyl 1,3-dicarboxylat (93%).

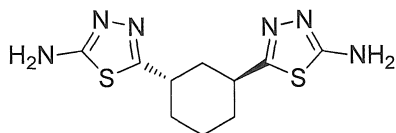
Bước C: Axit <(*S,S*)- xyclohexyl 1,3-dicarboxylic



Bổ sung Pd 10% trên carbon (0,1 g) vào dung dịch chứa 1 g (*S,S*)- dibenzyl xyclohexyl 1,3-dicarboxylat trong 10 mL MeOH. Huyền phù được xối rửa bằng hydro và khuấy trong thời gian 20 phút. Sau đó lọc và cô để tạo ra hợp chất mong muốn.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1,44 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 12,13 (br s, 2H). LC-MS : m/z ($M-H$) = 171,2

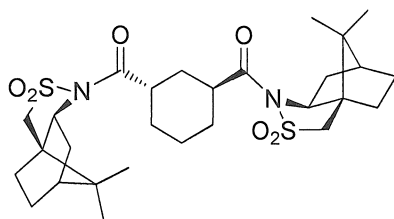
Bước D: 5,5'-((1*S*,3*S*)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin)



Hỗn hợp của axit (*S,S*)- xyclohexyl 1,3-dicarboxylic (500mg, 0,3 mmol) và thiosemicarbazit (550mg, 0,6 mmol) được đưa vào POCl_3 (10mL) và khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 30 phút, 60°C trong 30 phút, và 80°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và đổ lên đá lạnh. Hỗn hợp thu được sau đó được bazơ hóa đến pH = 8 nhờ sử dụng NaOH và lọc để tạo ra hợp chất thô mong muốn. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,05 (s, 4 H), 3,25 (m, 2H), 2,12 (t, 2H $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 283,3

Racemic-*Trans*-5,5'-((xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) được tổng hợp theo quy trình tương tự.

Bước E: (*S,S*)- xyclohexyl 1,3-dicarboxyl bis((2*S*)-Bornan-10,2-sultamit)

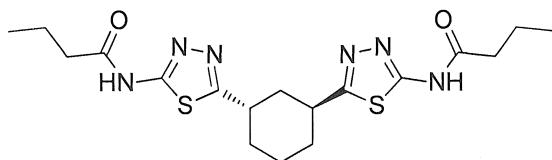


Dung dịch chứa axit (*S,S*)- xyclohexyl 1,3-dicarboxylic (800 mg, 4,65 mmol) trong SOCl_2 được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. SOCl_2 dư được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần còn lại được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Bổ sung vào dung dịch chứa (2*S*)-Bornan-10,2-sultam (2 g, 9,3 mmol) trong toluen (20 mL) được bổ sung vào NaH (60% trong dầu, 465 mg, 11,63 mmol) làm nhiều phần ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 30 phút. Xyclohexan-1,3-dicarbonyl diclorua (thu được ở trên) trong toluen (5 mL) được bổ sung nhỏ giọt và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và nước (10 mL), tách và chiết lớp nước bằng EtOAc (50 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được hợp chất mong muốn.

^1H NMR (CLOROFORM-*d*) δ 3,93 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz, 2H), 3,66 – 3,59 (m, 2H), 3,50 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 3,45 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 2,12 (dd, $J = 13,8, 7,7$ Hz, 2H), 1,82 – 2,03 (m, 12H), 1,57 – 1,70 (m, 4H), , 1,39 (dt, $J = 16,8, 9,5$ Hz, 4H), 1,16 (s, 6H), 0,98 (s, 6H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 567,3.

Sản phẩm được tái kết tinh trong EtOAc để thu được mẫu dùng cho nhiễu xạ đơn tinh thể tia X, kết quả xác nhận rằng cấu hình của vật liệu ddiaxxit ban đầu là (*S,S*).

***N,N'*-(5,5'-((1*S*,3*S*)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))dibutyramit (37)**

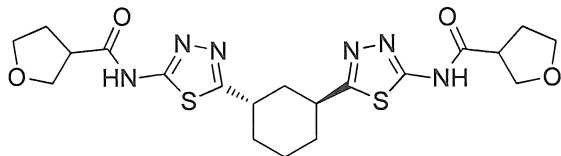


Dung dịch chứa 5,5'-((1*S*,3*S*)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (20 mg, 0,07 mmol), axit butyric (18,5 mg, 0,21 mmol), HATU (80,8 mg, 0,21 mmol), và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (29,3 mg, 0,23 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được đổ vào nước (10 ml), chất kết tủa được lọc để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,41 (s, 2H), 3,43 - 3,55 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,31 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,91 - 2,02 (m, 2H), 1,82 - 1,91 (m, 2H), 1,57 - 1,68 (m, 6H), 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 6H). LC-MS : m/z (M+H) = 423,6.

Các hợp chất sau được điều chế theo cách tương tự:

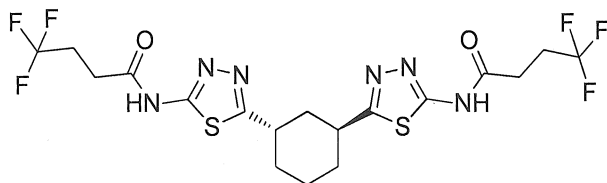
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(tetrahydrofuran-3-carboxamit) (48)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,58 (br s, 2H), 3,87 - 3,98 (m, 2H), 3,65 - 3,83 (m, 6H), 3,47 - 3,55 (m, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 2H), 2,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,02 - 2,18 (m, 4H), 1,92 - 2,01 (m, 2H), 1,82 - 1,90 (m, 2H), 1,60 - 1,68 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 479,6

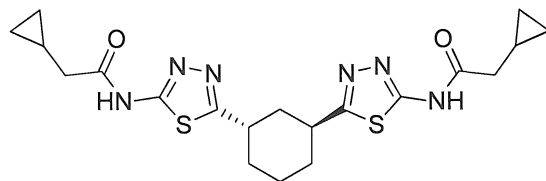
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(4,4,4-triflobutanamit) (47)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,61 (br s, 2H), 3,45 - 3,55 (m, 2H), 2,73 - 2,82 (q, 4H), 2,56 - 2,72 (m, 4H), 2,32 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,92 - 2,01 (m, 2H), 1,81 - 1,90 (m, 2H), 1,57 - 1,70 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 531,6

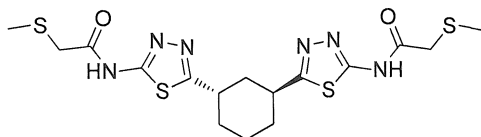
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-xyclopropylaxetamit) (49)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,39 (s, 2H), 3,44 - 3,55 (m, 2H), 2,28 - 2,41 (m, 6H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 1,82 - 1,92 (m, 2H), 1,60 - 1,70 (m, 2H), 0,99 - 1,11 (m, 2H), 0,46 - 0,54 (m, 4H), 0,17 - 0,25 (m, 4H). LC-MS : m/z (M+H) = 447,6

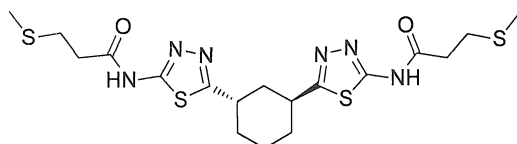
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(metylthio)axetamit) (60)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,58 (br s, 2H), 3,47 - 3,54 (m, 2H), 3,41 (s, 4H), 2,33 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,85 - 1,99 (m, 4H), 1,61 - 1,67 (m, 2H). LC-MS: m/z ($M+H$) = 459,5

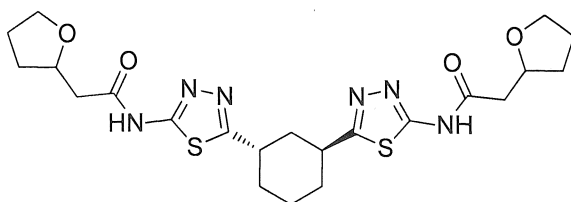
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(3-(metylthio)propanamit) (46)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,51 (br s, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,77 (br s, 8H), 2,32 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,64 (m, 2H). LC-MS: m/z ($M+H$) = 487,5

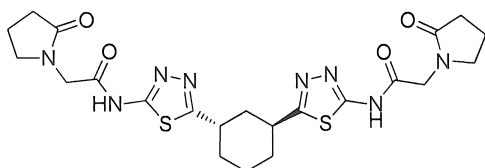
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(tetrahydrofuran-2-yl)axetamit) (77)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 11,96 (br s, 2H), 4,35 (quin, J = 6,6 Hz, 2H), 3,93 - 4,00 (m, 2H), 3,80 - 3,86 (m, 2H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 2,85 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 2,48 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,12 - 2,18 (m, 2H), 1,95 - 2,00 (m, 4H), 1,76 - 1,82 (m, 4H), 1,61 - 1,68 (m, 4H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 507,7.

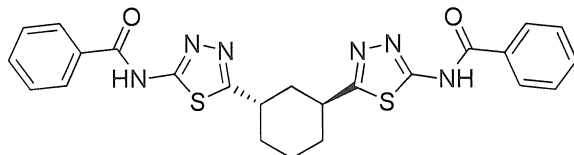
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)axetamit) (85)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 4,48 (s, 4H), 3,53 - 3,61 (m, 6H), 2,49 (t, J = 7,9 Hz, 4H), 2,43 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,08 - 2,16 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,67 - 1,77 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 533,7

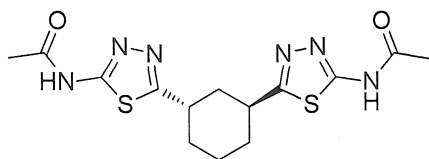
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))dibenzamit(39)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,98 (br s, 2H), 8,12 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 7,63 - 7,72 (m, 2H), 7,53 - 7,61 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,37 - 2,45 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=491,6

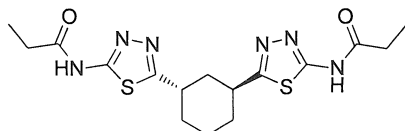
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))diacetamit (41)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,44 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,27 - 2,35 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,59 - 1,67 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 367,5

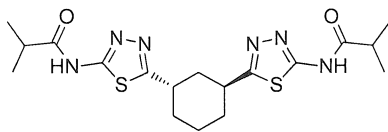
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))dipropionamit (40)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,40 (s, 2H), 3,37 - 3,54 (m, 2H), 2,47 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 2,31 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,91 - 2,06 (m, 2H), 1,75 - 1,91 (m, 2H), 1,52 - 1,75 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 6H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 395,6

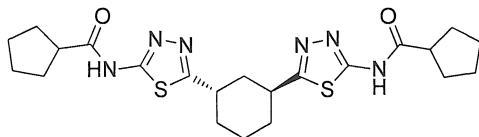
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-metylpropanamit) (98)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

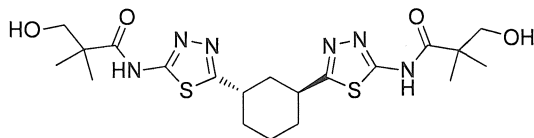
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,42 (s, 2H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 2,77 (septet, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,91 - 2,02 (m, 2H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 1,57 - 1,68 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 12H). LC-MS: m/z ($M+H$) = 423,6

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))dixyclopentancarboxamit (62)



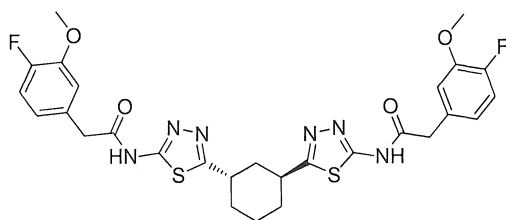
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,48 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,04 - 1,85 (m, 8H), 1,76 - 1,60 (m, 8H), 1,57 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 475,2

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(3-hydroxy-2,2-dimethylpropanamit) (63)



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,82 (s, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,46 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,29 (s, 12H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 483,2.

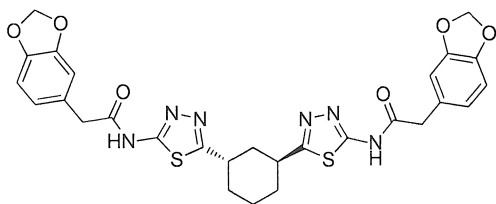
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-fluoro-3-methoxyphenyl)axetamit) (78)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,13 - 7,18 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,78 (s, 4H), 2,29 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 615,8

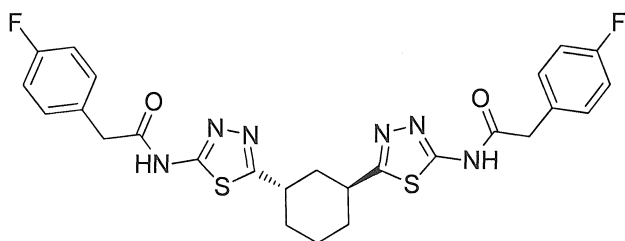
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)axetamit) (86)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 6,98 (s, 2H), 6,89 - 6,94 (m, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,69 - 6,73 (m, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,89 (s, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 2,49 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,02 - 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,76 - 1,82 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 607,8

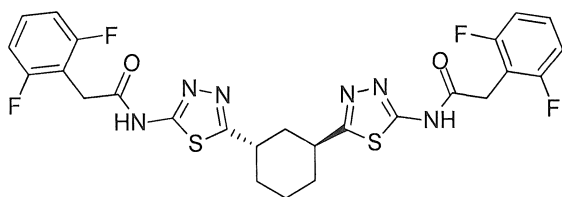
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-flophenyl)axetamit) (88)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12,70 (s, 2H), 7,36 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 4H), 7,16 (t, $J = 8,9$ Hz, 4H), 3,81 (s, 4H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,57 - 1,64 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 555,7

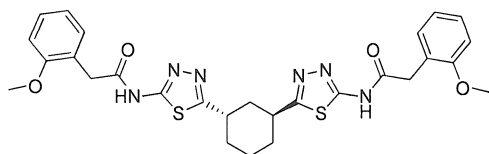
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2,6-diflophenyl)axetamit) (86)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**.

^1H NMR (DMSO-d₆) δ : 12,83 (br s, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,47 - 3,54 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 2H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,58 - 1,67 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 591,7

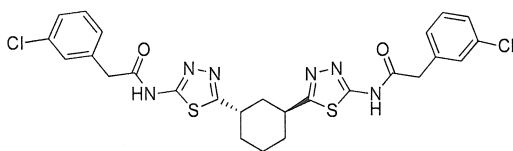
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-metoxyphenyl)axetamit) (42)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,59 (s, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,88 - 6,93 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,49 (m, 2H), 2,30 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,91 - 1,99 (m, 2H), 1,79 - 1,87 (m, 2H), 1,59 - 1,65 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=579,7.

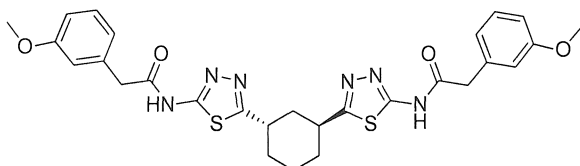
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-clophenyl)axetamit) (43)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,73 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,34 - 7,38 (m, 4H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 2,30 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,77 - 1,88 (m, 2H), 1,57 - 1,65 (m, 2H). LC-MS: m/z (M+H)=587,6

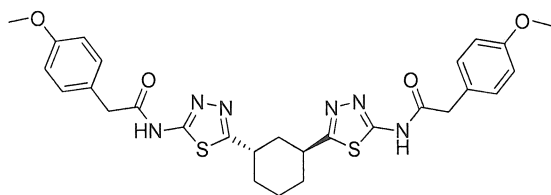
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-metoxyphephenyl)axetamit) (44)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,69 (s, 2H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,47 (dt, J = 11,2, 5,7 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 1,76 - 1,86 (m, 2H), 1,54 - 1,65 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=579,7

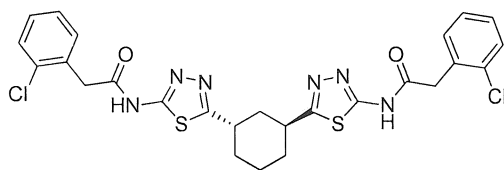
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-metoxyphephenyl)axetamit) (52)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,67 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 3,73 (s, 6H), 3,72 (s, 4H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,89 - 2,00 (m, 2H), 1,78 - 1,87 (m, 2H), 1,55 - 1,66 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=579,7

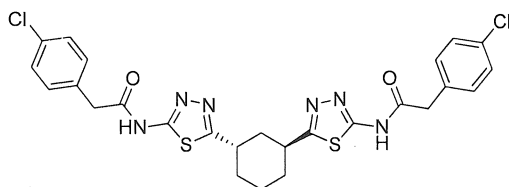
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-clophenyl)axetamit) (51)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,77 (s, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 4H), 7,29 - 7,37 (m, 4H), 4,00 (s, 4H), 3,45 - 3,54 (m, 2H), 2,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,91 - 1,99 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,56 - 1,68 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=587,6.

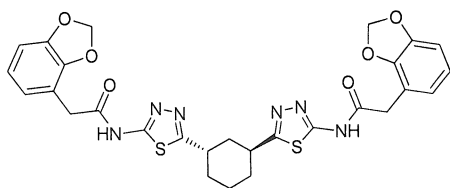
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-clophenyl)axetamit) (50)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,73 (s, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 3,82 (s, 4H), 3,42 - 3,51 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 2H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 1,55 - 1,66 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=587,6

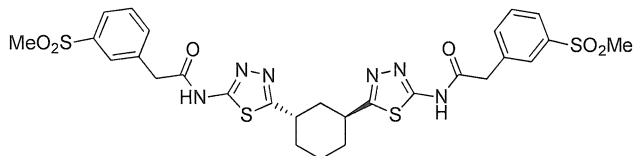
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-yl)axetamit) (218)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

$^1\text{H NMR}$ (CLOROFORM- d) δ : 6,78 - 6,84 (m, 6H), 5,99 (s, 4H), 3,98 (s, 4H), 3,55 - 3,61 (m, 2H), 2,45 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,74 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 607,7.

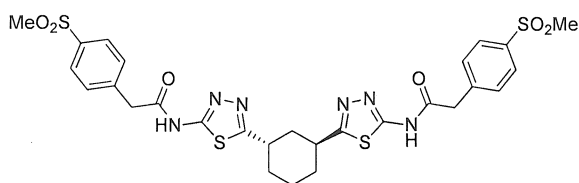
N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(metylsulfonyl)phenyl)axetamit) (54)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12,78 (s, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,83 - 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,57 - 7,73 (m, 4H), 3,97 (s, 4H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 3,22 (s, 6H), 2,30 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,90 - 1,98 (m, 2H), 1,76 - 1,88 (m, 2H), 1,55 - 1,65 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=675,7

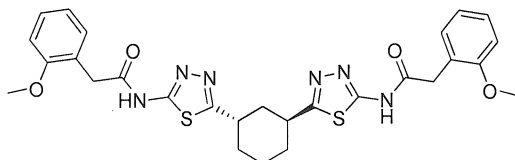
N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)axetamit) (66)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12,80 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 3,96 (s, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,20 (s, 6H), 2,30 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=675,7.

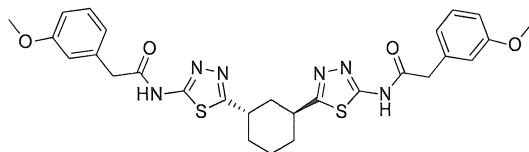
N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-metoxypheyl)axetamit) (70)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12,59 (s, 2H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,85 - 6,94 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,49 (m, 2H), 2,30 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,90 - 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=579,7

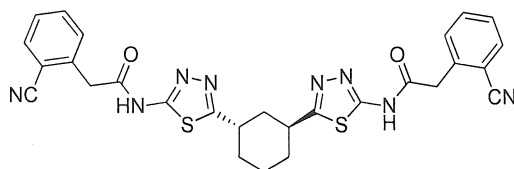
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-metoxyphenyl)axetamit) (71)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,68 (s, 2H), 7,25 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,8-6,91 (m, 4H), 6,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 3,77 (s, 4H), 3,75 (s, 6H), 2,29 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=579,7

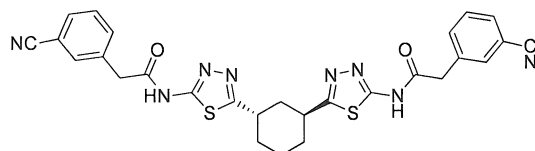
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-xyanophenyl)axetamit) (72)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,86 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,70 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,46 - 7,54 (m, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,44 - 3,53 (m, 2H), 2,32 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,89 - 2,01 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,58 - 1,67 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=569,7.

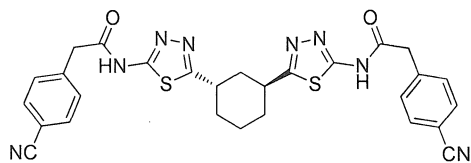
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-xyanophenyl)axetamit) (73)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,75 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,45 - 3,51 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 2H), 1,80 - 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=569,7.

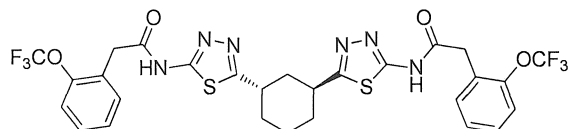
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-xyanophenyl)axetamit) (74)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,77 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 3,94 (s, 4H), 3,46 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=569,7.

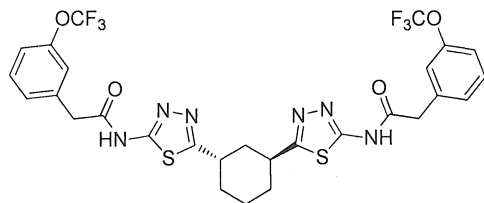
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-(triflometoxy)phenyl)acetamit) (75)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,77 (s, 2H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 4H), 3,82 - 4,10 (s, 4H), 3,48 - 3,51 (m, 2H), 2,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,89 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,88 (m, 2H), 1,62 (m 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=687,7

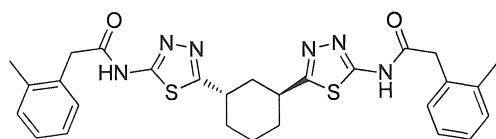
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(triflometoxy)phenyl)acetamit)(219)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,40 - 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,09 - 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,08 (s, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,51 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,78 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 687,9.

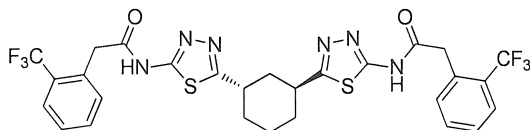
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-o-tolylacetamit) (83)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,70 (s, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 2H), 7,16 - 7,20 (m, 4H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,44 - 3,52 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,89 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,88 (m, 2H), 1,56 - 1,66 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=547,7

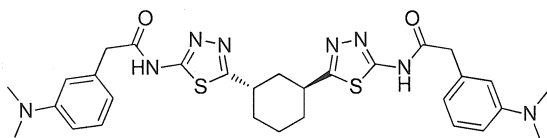
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-(triflometyl)phenyl)axetamit) (82)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,75 (s, 2H), 7,72 (br s, 2H), 7,55 - 7,67 (m, 6H), 3,95 (s, 4H), 3,45 - 3,51 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,88 - 2,04 (m, 2H), 1,74 - 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=655,8.

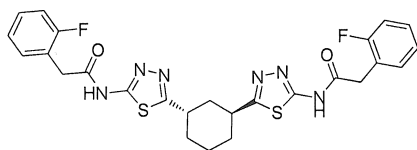
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(dimethylamino)phenyl)axetamit) (35)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,66 (s, 2H), 7,12 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,57 - 6,65 (m, 4H), 3,70 (s, 4H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 2,88 (s, 12H), 2,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 1,77 - 1,88 (m, 2H), 1,56 - 1,63 (m, 2H). LC-MS: m/z (M+H) = 605,8.

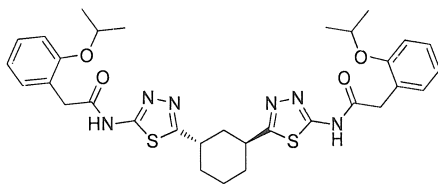
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-flophenyl)axetamit) (87)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,75 (s, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 4H), 7,15 - 7,22 (m, 4H), 3,90 (s, 4H), 3,44 - 3,54 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,59 - 1,67 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 555,7

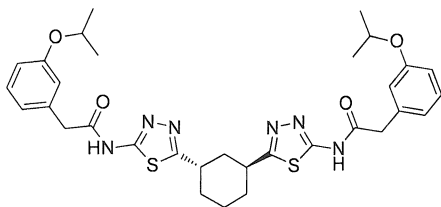
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-isopropoxyphenyl)axetamit) (92)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 10,35 (br s, 2H), 7,26 - 7,28 (m, 4H), 7,22 - 7,28 (m, 4H), 6,91 - 6,94 (m, 4H), 4,73 (bảy, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,49 - 3,56 (m, 2H), 2,44 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,92 - 2,03 (m, 4H), 1,72 - 1,76 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 5,9$ Hz, 12H). LC-MS : m/z (M+H)= 635,8

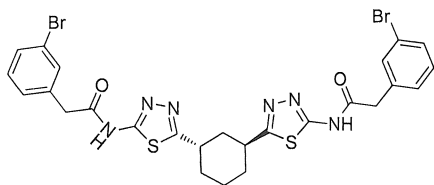
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-isopropoxyphenyl)acetamid) (91)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,15 - 7,21 (m, 2H), 7,01 - 7,04 (m, 4H), 6,74 - 6,78 (m, 2H), 4,45 - 4,53 (m, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,57 - 3,63 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,00 - 2,05 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 12H). LC-MS : m/z (M+H)= 635,9

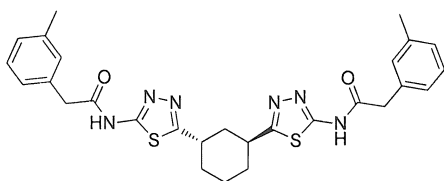
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-bromophenyl)acetamid) (220)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,66 (s, 2H), 7,40 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,34 - 7,37 (m, 2H), 7,13 - 7,17 (m, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,62 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,00 - 2,05 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 674,9

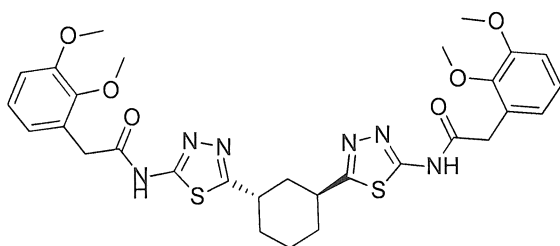
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-m-tolylacetamid) (111)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,72 (s, 2H), 7,23 - 7,25 (m, 2H), 7,14 - 7,17 (m, 6H), 3,84 (s, 4H), 3,45 - 3,50 (m, 2H), 2,30 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,88 - 1,96 (m, 2H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 1,58 - 1,64 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 547,7

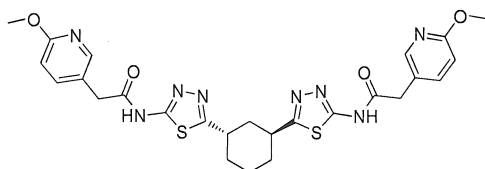
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2,3-dimethoxyphenyl)acetamit) (112)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,00 - 7,05 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,86 (s, 12H), 3,48 - 3,55 (m, 2H), 2,41 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,87 - 2,01 (m, 4H), 1,68 - 1,76 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 639,8

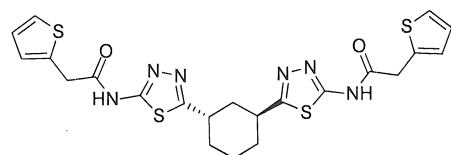
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-metoxypyridin-3-yl)acetamit) (221)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,21 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,56 - 3,62 (m, 2H), 2,50 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 581,8

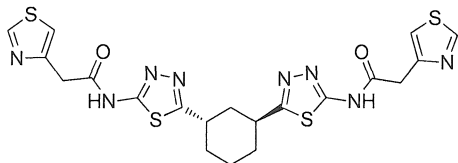
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(thiophen-2-yl)acetamit) (59)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,74 (br s, 2H), 7,43 (d., 2H), 7,01 (br s, 4H), 4,05 (s, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,31 (br s, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 531,6

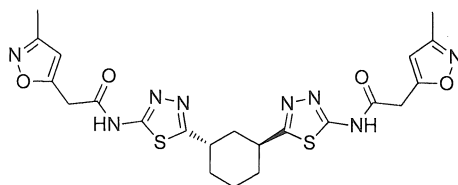
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(thiazol-4-yl)axetamit) (222)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

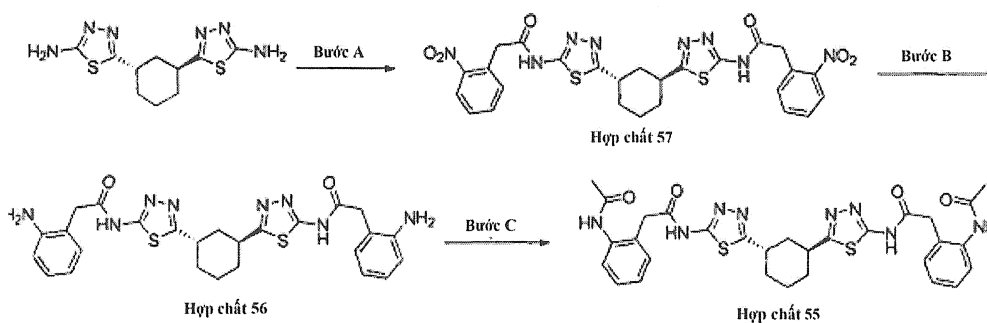
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,37 - 7,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,55 - 3,61 (m, 2H), 2,47 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,03 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,93 - 1,98 (m, 2H), 1,71 - 1,77 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 533,6

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-metylisoxazol-5-yl)axetamit) (30)

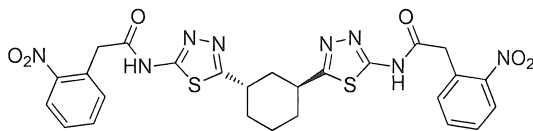


Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 6,24 (s, 2H), 4,26 (s, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,78 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 529,7.



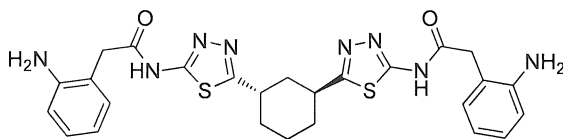
Bước A: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-nitrophenyl)axetamit) (57)



Quy trình là tương tự với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,78 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,73 - 7,78 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 4H), 4,27 (s, 4H), 3,44 - 3,53 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 1,76 - 1,88 (m, 2H), 1,55 - 1,67 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=609,7

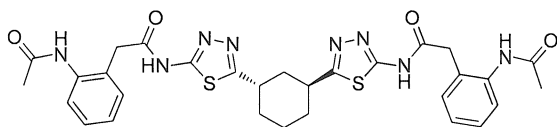
Bước B: **N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-aminophenyl)axetamit) (56)**



Dung dịch chứa N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-nitrophenyl)axetamit) (30 mg, 0,05 mmol) và Pd/C (3 mg) trong metanol được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được lọc và làm bay hơi trong chân không đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất mong muốn.

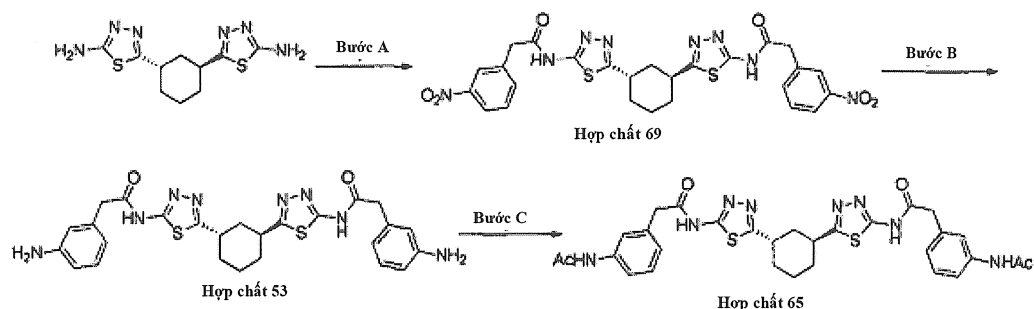
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,58 (s, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,50 - 6,57 (m, 2H), 5,03 (l, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,45 - 3,50 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,57 - 1,64 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=549,7

Bước C: **N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-axetamidophenyl)axetamit) (55)**

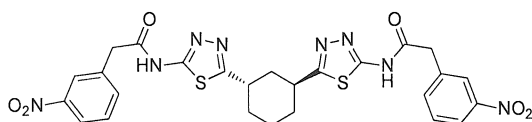


Dung dịch chứa axit axetic (11,5 mg, 0,19 mmol), HATU (72,6 mg, 0,19 mmol), và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (26,5 mg, 0,20 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó, N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-aminophenyl)axetamit) (35 mg, 0,06 mmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy qua đêm. Hỗn hợp được đổ vào nước (10 ml), chất kết tủa được lọc để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,61 (s, 2H), 9,45 (s, 2H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,23 - 7,32 (m, 4H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,47 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=633,7



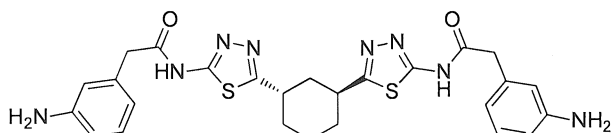
Bước A: $\text{N,N}'\text{-(5,5'-((1S,3S)\text{-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-nitrophenyl)axetamit)}$ (69)



Quy trình là tương tự với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,79 (s, 2H), 8,25 (s, 2H), 8,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,65 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,02 (s, 4H), 3,48 (m, 2H), 2,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,89 - 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=609,7

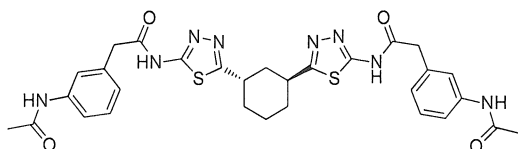
Bước B: $\text{N,N}'\text{-(5,5'-((1S,3S)\text{-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-aminophenyl)axetamit)}$ (53)



Quy trình giống như với **Hợp chất 56**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,64 (s, 2H), 6,95 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,40 - 6,47 (m, 4H), 5,07 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 3,48 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,75 - 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=549,7

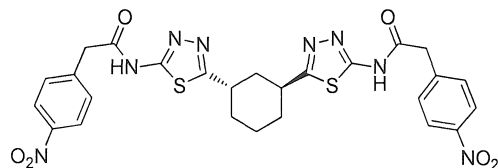
Bước C: $\text{N,N}'\text{-(5,5'-((1S,3S)\text{-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-axetamidophenyl)axetamit)}$ (65)



Quy trình giống như với **Hợp chất 55**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,73 (s, 2H), 9,94 (s, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,94 - 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 2,30 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,90 - 1,98 (m, 2H), 1,77 - 1,89 (m, 2H), 1,57 - 1,65 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=633,8

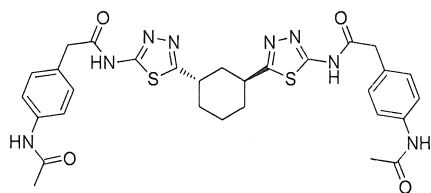
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-nitrophenyl)axetamit) (64)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

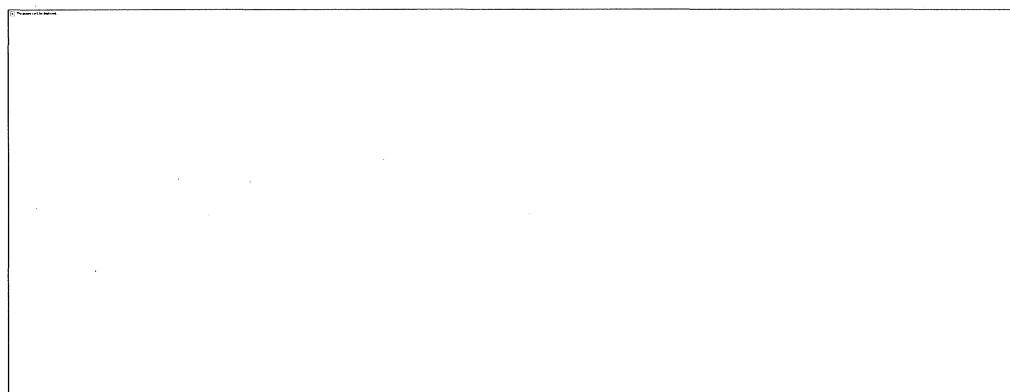
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,81 (s, 2H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 4,01 (s, 4H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 2H), 1,77 - 1,88 (m, 2H), 1,55 - 1,66 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=609,7.

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-axetamidophenyl)axetamit) (106)

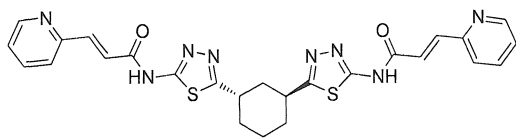


Quy trình giống như với **Hợp chất 55**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,67 (s, 2H), 9,93 (s, 2H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 3,74 (s, 4H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,03 (s, 6H), 1,90 - 1,97 (m, 2H), 1,76 - 1,86 (m, 2H), 1,51 - 1,65 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=633,8.



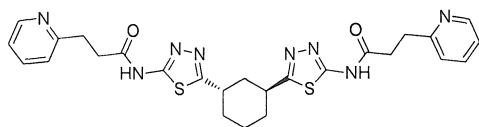
Bước A: (2E,2'E)-N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(3-(pyridin-2-yl)acrylamit) (45)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,88 (s, 2H), 8,69 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,90 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 7,1, 5,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 3,52 - 3,59 (m, 2H), 2,37 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,96 - 2,05 (m, 2H), 1,88 - 1,96 (m, 2H), 1,64 - 1,71 (m, 2H) ; LC-MS : m/z (M+H) = 545,7.

Bước B: **N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(3-(pyridin-2-yl)propanamit) (80)**

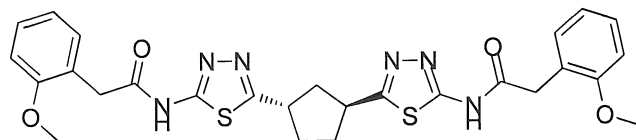


Dung dịch chứa 50 mg **Hợp chất 45** được hòa tan trong 2 mL MeOH. 5 mg Pd/C được bổ sung vào và dịch huyền phù được khử khí và hydro hóa trong thời gian 30 phút. Sau đó nó được lọc và cô để thu được hợp chất ở tiêu đề **80**.

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,59 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,64 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 7,3, 5,1 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,27 - 3,32 (m, 4H), 3,11 - 3,17 (m, 4H), 2,43 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,94 - 2,03 (m, 4H), 1,74 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 549,7.

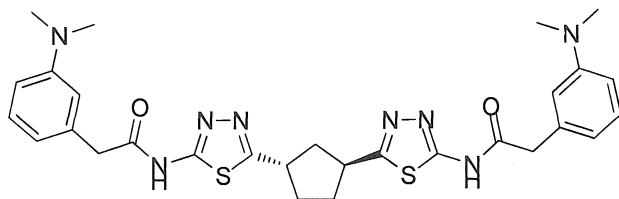
Các hợp chất **291**, **292**, **295**, **370**, **371**, **380**, và **352** được điều chế theo cách tương tự với **Hợp chất 37**:

N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-metoxypheyl)axetamit) (291)



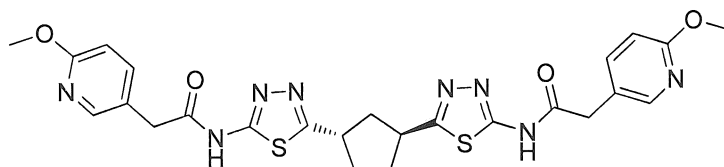
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,14 - 7,32 (m, 4H), 6,85 - 7,03 (m, 4H), 3,54 - 3,83 (m, 12H), 2,39 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,99 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 565,5

N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(dimethylamino)phenyl)axetamit) (292)



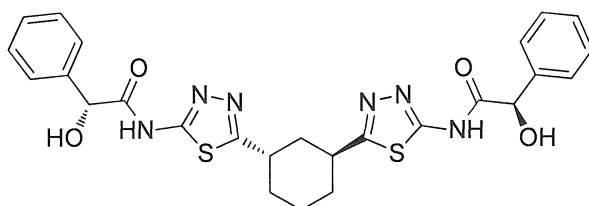
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,66 (br s, 2H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,61 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 3,72 - 3,82 (m, 6H), 2,88 (s, 12H), 2,38 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,93 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 591,5

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-metoxypyridin-3-yl)axetamit) (295)



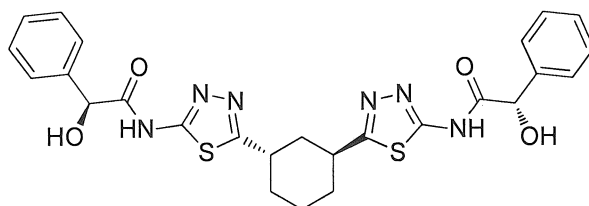
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,71 (s, 2H), 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,77 (s, 4H), 3,74 (m, 2H), 2,38 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,24 - 2,34 (m, 2H), 1,89 - 2,02 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=567,8

(2R,2'R)-N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-hydroxy-2-phenylaxetamit) (370)



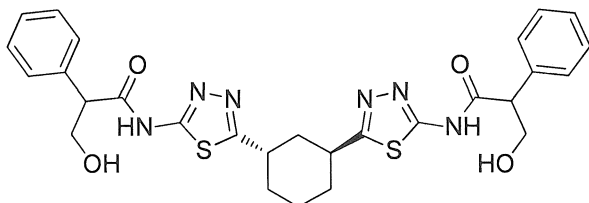
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,51 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 7,19 - 7,34 (m, 6H), 5,55 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,63 (m, 2H) ; LC-MS : m/z ($M+H$)= 551,2

(2S,2'S)-N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-hydroxy-2-phenylaxetamit) (371)



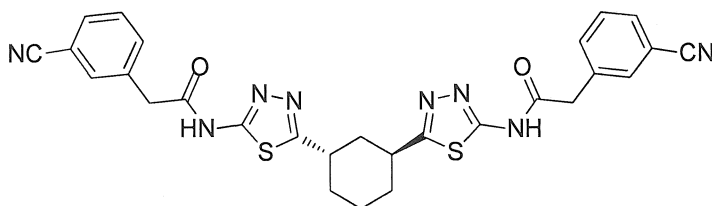
^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,50 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 7,24 - 7,33 (m, 6H), 5,55 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,36 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); LC-MS : m/z (M+H)= 551,5

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(3-hydroxy-2-phenylpropanamit) (380)

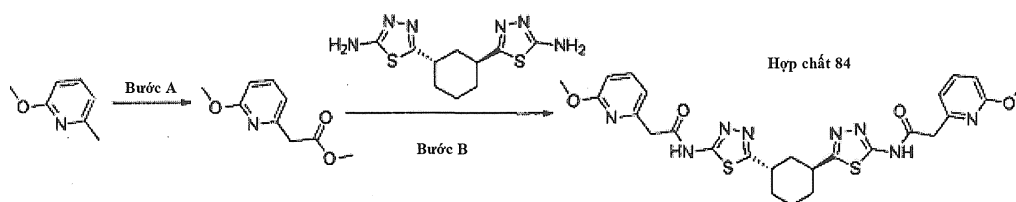


^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,39 (m, 4H), 7,20 (m, 6H), 4,39 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,50 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,78 (m, 2H) ; LC-MS : m/z (M+H)= 579,2

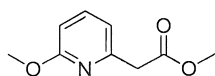
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-xyanophenyl)axetamit) (352)



^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,76 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,65 - 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,89 - 2,01 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 2H), 1,50 - 1,67 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=569,5



Bước A: metyl 2-(6-metoxypyridin-2-yl)axetat

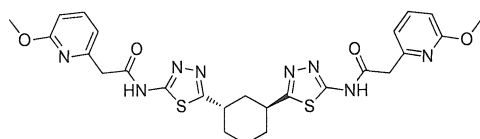


Bổ sung nhỏ giọt 2-metoxi-6-metylpyridin (1,5 g, 12,2 mmol) trong THF (15 mL) vào dung dịch chứa LDA (18,3 mL, 36,5 mmol) trong THF (120 mL) được làm lạnh đến -78°C , và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Dimetyl cacbonat (1,2 mL, 14,6 mmol) được bổ sung nhanh vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời

gian 15 phút. Làm nguội phản ứng bằng H₂O ở -78°C. Dung dịch được chiết bằng etyl axetat, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được hợp chất mong muốn.

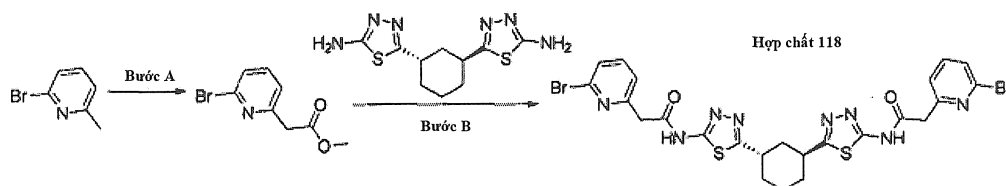
¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,55 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H) = 182,6.

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-metoxypyridin-2-yl)axetamit) (84)



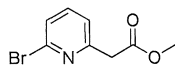
Hỗn hợp của metyl 2-(6-metoxypyridin-2-yl)axetat (128,7 mg, 0,71 mmol), 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (50 mg, 0,18 mmol), xesi cacbonat (346,1 mg, 1,06 mmol) trong DMF (3 mL) được làm nóng đến nhiệt độ 130 °C trong bầu khí nito và vi sóng trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất mong muốn.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12,70 (s, 2H), 7,60 - 7,76 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,79 (s, 6H), 3,49 (m, J = 6,2 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 581,7.



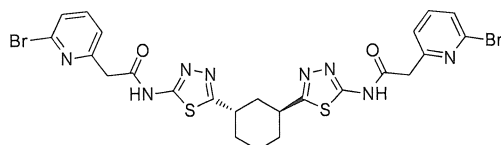
Quy trình giống như với **Hợp chất 84**

Bước A: metyl 2-(6-bromopyridin-2-yl)axetat



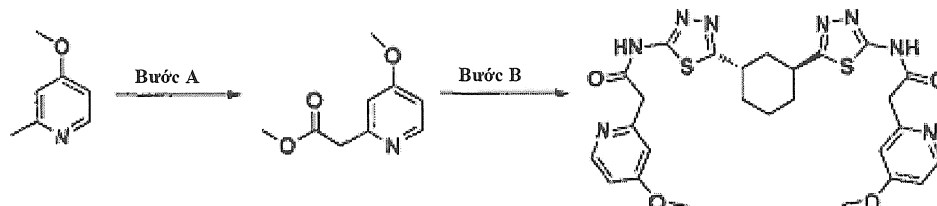
¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H) = 230,2

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-bromopyridin-2-yl)axetamit) (118)



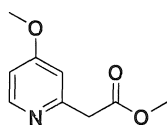
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,71 - 7,82 (m, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,32 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,84 – 1,99 (m, 4H), 1,63 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 677,6.

Hợp chất 223



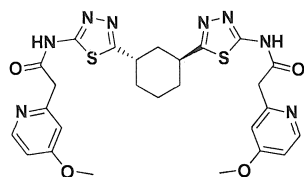
Quy trình giống như với Hợp chất 84

Bước A: Metyl 2-(4-metoxypyridin-2-yl)axetat



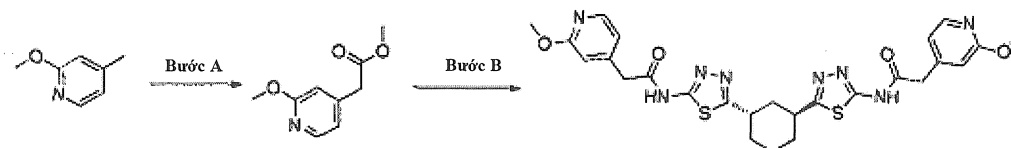
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 6,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3 H), 3,81 (s, 2H), 3,73 (s, 3H). LC-MS : m/z 182,3 (M+H)

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl) bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl)) bis(2-(4- metoxypyridin-2-yl)axetamit) (223)



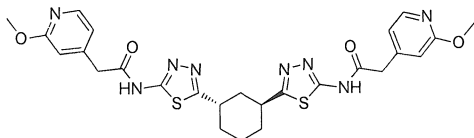
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,81 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,57 (m, 2H), 2,47 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 4H), 1,77 (t, J = 5,6 Hz, 2H). LC-MS : m/z 581,9 (M+H)

Hợp chất 224



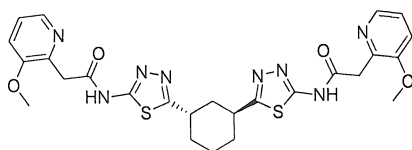
Quy trình giống như với Hợp chất 84

Bước B: 2-(2-metoxypyridin-4-yl)-N-[5-[(1S,3S)-3-[5-[[2-(2-metoxypyridin-4-yl)axetyl]amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]xyclohexyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]axetamit (224)



^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 6,91 (s, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,89 (s, 6H), 3,58 - 3,67 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,99 - 2,04 (m, 2H), 1,76 - 1,84 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=581,4

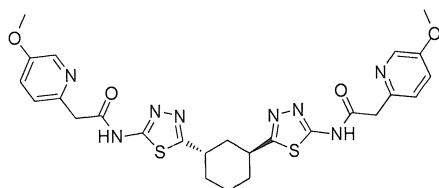
N,N'-(5,5'-trans-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-metoxypyridin-2-yl)axetamit) (116)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (METANOL-d₄) δ : 8,08 (dd, $J = 4,8, 1,1$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 2H), 7,36 (dd, $J = 8,6, 4,8$ Hz, 2H), 3,94 (s, 4H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 2,43 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,67 - 1,80 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 581,7

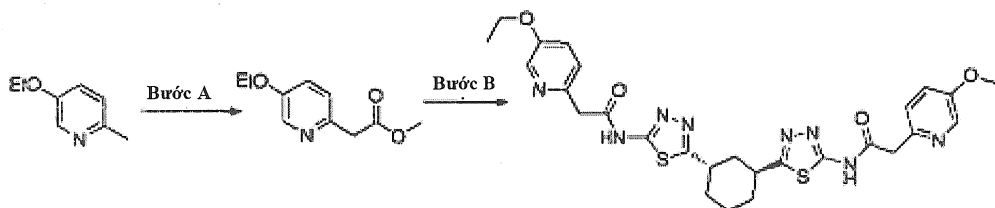
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-metoxypyridin-2-yl)axetamit) (225)



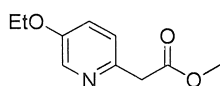
Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,24 - 7,40 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,17 (dd, $J = 8,6, 3,0$ Hz, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,83 (s, 6H), 3,55 (m, 2H), 2,48 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,85 - 2,09 (m, 4H), 1,62 - 1,78 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 581,7

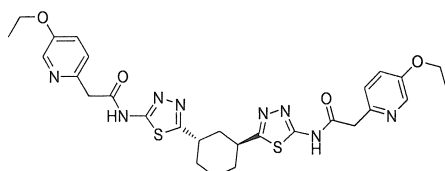
Hợp chất 226



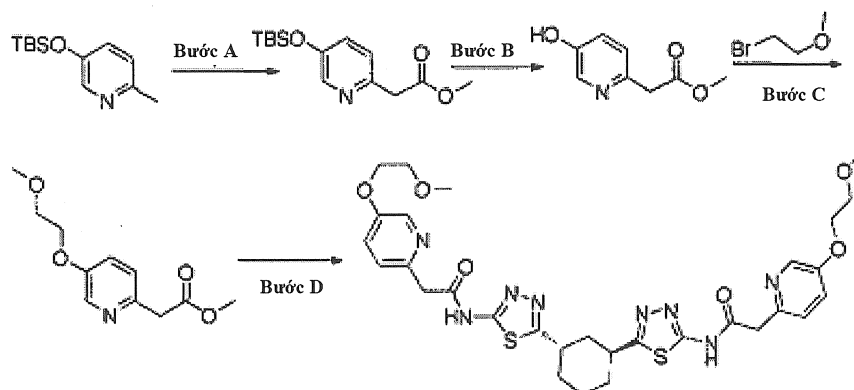
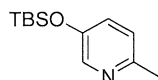
Quy trình giống như với **Hợp chất 84**

Bước A: metyl 2-(5-etoxy pyridin-2-yl)axetat

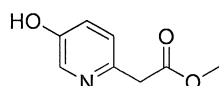
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,24 (m, 1H), 7,09 - 7,27 (m, 2H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 4H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 196,3

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-etoxy pyridin-2-yl)axetamit) (226)

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,28 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,23 - 7,33 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,09 - 7,22 (dd, J = 2,7 Hz, 5,1Hz,2H), 3,96 - 4,19 (m, 8H), 3,51 - 3,61 (m, 2H), 2,45 (t, J = 5,4 Hz .2H), 1,90-2,07 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,33 - 1,49 (t, J =7,0Hz, 6H). LC-MS : m/z ($M+H$)=609,2

Hợp chất 227**Bước A: metyl 2-(5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)axetat**

Quy trình giống như với Bước A của **Hợp chất 84**

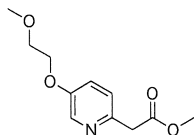
Bước B: metyl 2-(5-hydroxypyridin-2-yl)axetat

Bổ sung TBAF (1M, 3,5ml) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(5-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)axetat (1g, 3,5mmol) trong THF ở nhiệt độ trong phòng.

Toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi và chiết bằng EtOAc, rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp chuẩn.

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,18 (s, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,70 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H)=168,2

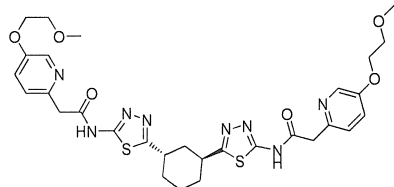
Bước C: metyl 2-(5-(2-metoxietoxy)pyridin-2-yl)axetat



Bổ sung Cs_2CO_3 (1,4g, 4,5mmol) tiếp theo là 1-bromo-2-metoxietan (621mg, 4,5mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)axetat (500mg, 3mmol) trong MeCN ở nhiệt độ trong phòng. Toàn bộ sản phẩm được làm nóng đến nhiệt độ 80°C qua đêm. LC-MS thể hiện sản phẩm mong muốn. Lọc, làm bay hơi và tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp chuẩn.

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,28 (s, 1H), 7,22 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,16 (dd, J = 5,5, 3,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,74 - 3,78 (dd, J = 5,5, 3,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H)=226,2

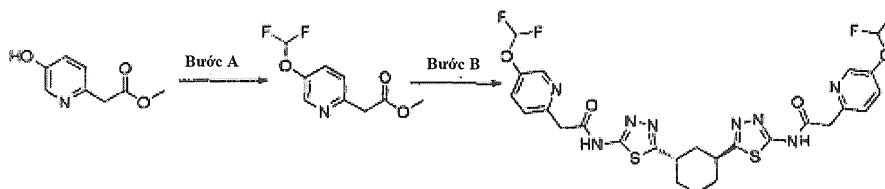
Bước D: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-(2-metoxietoxy)pyridin-2-yl)axetamit) (227)



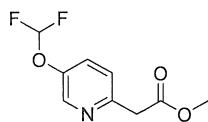
Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,21 - 7,25 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,17 - 4,23 (t, J=4,0Hz, 4H), 3,97 (s, 4H), 3,76 - 3,83 (t, J=4,0Hz, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 2,48 (t, J=5,6Hz, 2H), 1,95 - 2,09 (m, 4H), 1,77 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 669,2

Hợp chất 228



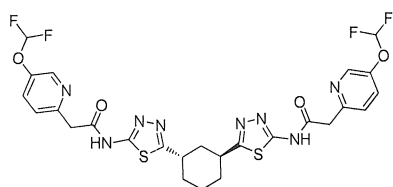
Bước A: metyl 2-(5-(diflometoxy)pyridin-2-yl)axetat



Bổ sung Cs_2CO_3 (1,4g, 4,5mmol) tiếp theo là natri 2-clo-2,2-difloaxetat (685mg, 4,5mmol) vào dung dịch được khuấy của hợp chất 7 (500mg, 3mmol) trong MeCN ở nhiệt độ trong phòng. Toàn bộ sản phẩm được làm nóng đến nhiệt độ 80°C qua đêm. LC-MS thể hiện sản phẩm mong muốn. Lọc, làm bay hơi và tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp chuẩn.

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,44 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,55 (t, 1H, $J=76$ Hz), 3,88 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). LC-MS : m/z ($M+H$)=218,2

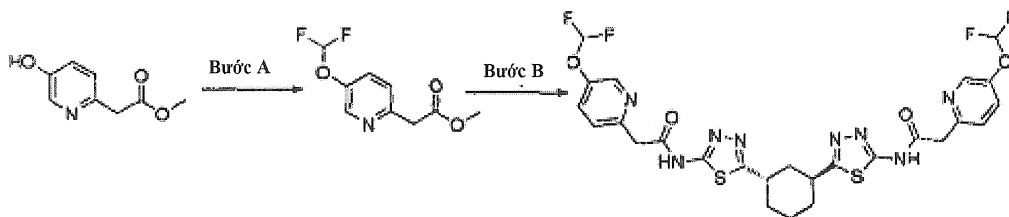
Bước B: **N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-(diflometoxy)pyridin-2-yl)axetamit) (228)**



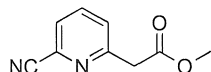
Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 8,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,83 (t, $J=72$ Hz, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,50 (m, 2H), 2,40 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,71 (tm, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 653,1

Hợp chất 229



Bước A: metyl 2-(6-xyanopyridin-2-yl) axetat.

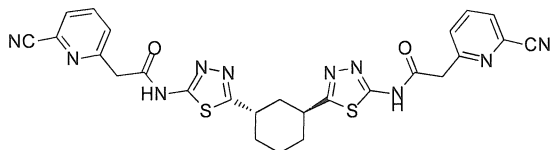


Bổ sung từ từ LiHMDS (17 ml, 1M trong THF) vào dung dịch chứa 6-metylpicolonitril (2 g, 16,9 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ -78°C trong bầu khí N_2 . Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1h ở nhiệt độ -78°C và sau đó dimetyl cacbonat (1,52 g, 16,9 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C và để đến 0°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung để trung hòa để điều chỉnh đến $\text{PH}=7-8$, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (100 ml*3), làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc, cô trong chân không để

thu được phần còn lại. Phần còn lại này được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (CLOROFORM-d): 7,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,76 (s, 3H). LC-MS : m/z ($M+H$)=177,3

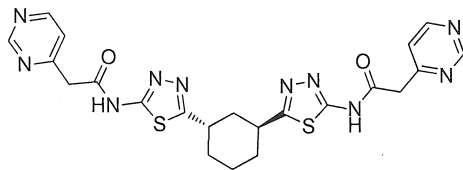
Bước B: **N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-xyanopyridin-2-yl)axetamit) (229)**



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,35 (s, 4H), 3,55 - 3,63 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,74 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 571,5

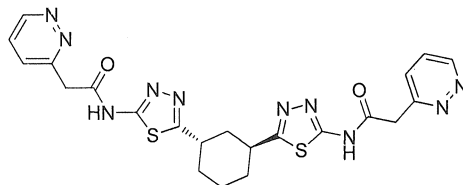
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyrimidin-4-yl)axetamit) (230)



Quy trình giống như với **Hợp chất 84**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 9,11 - 9,24 (s, 2H), 8,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,42 - 7,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,89 - 2,13 (m, 4H), 1,74 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=523,7

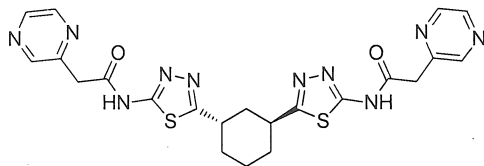
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyridazin-3-yl)axetamit) (231)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,16 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 2H), 7,72 - 7,75 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 2H), 7,67 - 7,71 (dd, $J = 4,8, 1,9$ Hz, 2H), 4,25 (s, 4H), 3,43 - 3,61 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,49 - 1,70 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=523,7

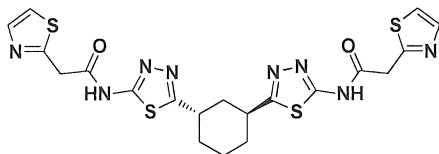
N, N'-(5,5'-(*trans*)-xyclohexan-1,3-diyl)bis (1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis (2-(pyrazin- 2-yl) axetamit) (76)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

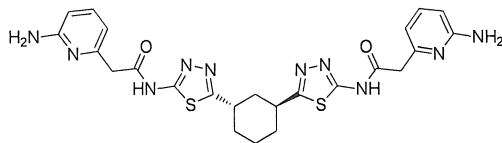
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8,73 (s, 2H), 8,57 (d, J = 17,2 Hz, 4H), 4,26 (s, 4H), 3,60-3,57 (m, 2H), 2,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).
LC-MS : m/z ($M+H$) = 523,6

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl) bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis (2-(thiazol-2- yl)axetamit) (100)



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,42 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 533,6

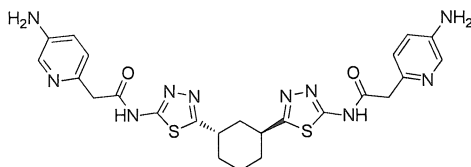
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-aminopyridin-2-yl)axetamit) (232)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,70 (s, 2H), 7,25 - 7,38 (dd, J = 7,3,8,3 Hz 2H), 6,47 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,88 (s, 4H), 3,72 (s, 4H), 3,45 - 3,52 (m, 2H), 2,25 - 2,34 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,89 - 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=551,7

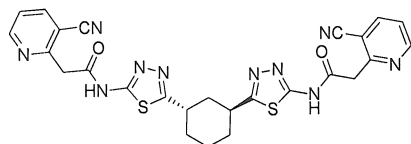
N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-aminopyridin-2-yl)axetamit) (233)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,61 (s, 2H), 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 2H), 5,23 (s, 4H), 3,78 (s, 4H), 3,48 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=551,8

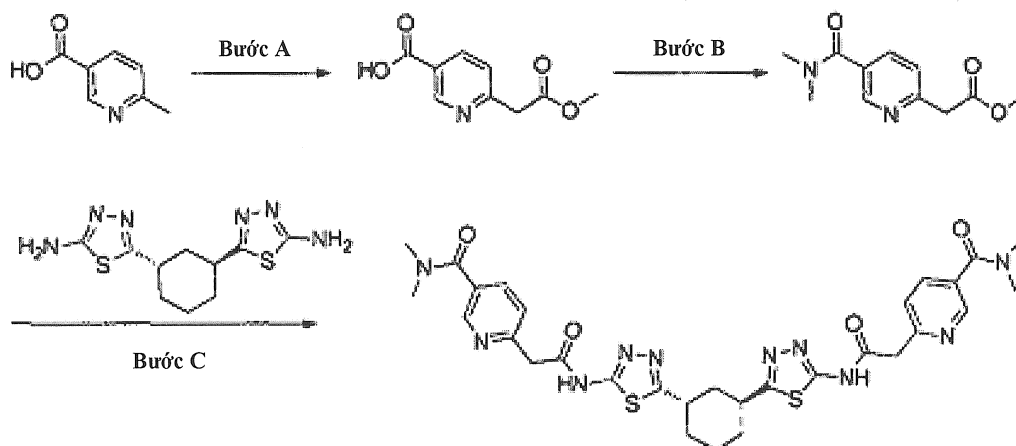
N,N' -(5,5'-(trans-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-xyanopyridin-2-yl)axetamit) (113)



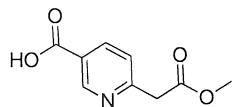
Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,90 (br s, 2H), 8,78 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 2H), 8,35 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 7,9, 5,0 Hz, 2H), 4,19 (s, 4H), 3,50 (dt, J = 11,1, 5,6 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,89 - 2,03 (m, 2H), 1,77 - 1,89 (m, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 571,7

Hợp chất 234



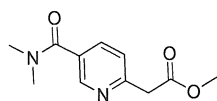
Bước A: Axit 6-(2-metoxyl-2-oxoetyl)nicotinic



Quy trình giống như bước A của **Hợp chất 84**

LC-MS : m/z ($M-H$)=194,1

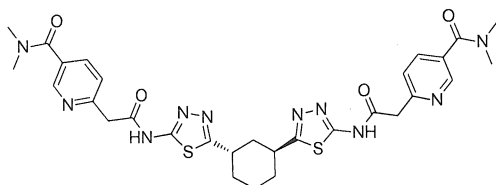
Bước B: metyl 2-(5-(dimetylcarbamoyl)pyridin-2-yl)axetat



Dung dịch chứa axit 6-(2-metoxi-2-oxoetyl)nicotinic (37 mg, 0,19 mmol), HATU (72,6 mg, 0,19 mmol), và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (26,5 mg, 0,20 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút, sau đó, dimetyl amin (0,05 mL, dung dịch 1 mol trong THF) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy qua đêm. Làm nguội phản ứng bằng nước, chiết bằng EtOAc và tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được hợp chất mong muốn.

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,65 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 7,9$, 2,3 Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,04 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H)=223,1.

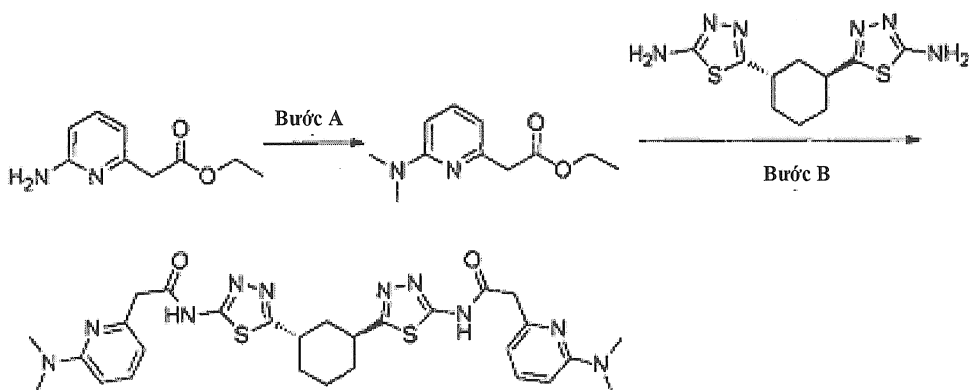
Bước C: 6-[[5-[3-[5-[[2-[5-(dimetylcarbamoil)pyridin-2-yl]axetyl]amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]xyclohexyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]carbamoilmetyl]-N,N-dimetyl-pyridin-3-carboxamit (234)



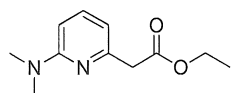
Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,75 (s, 2H), 7,88 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 3,16 (s, 6H), 3,06 (s, 6H), 2,47 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,01 - 2,07 (m, 2H), 1,92 - 1,99 (m, 2H), 1,72 - 1,79 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=663,3.

Hợp chất 105



Bước A: etyl 2-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)axetat

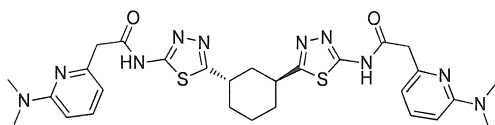


Bổ sung NaBH_3CN (130,3 mg, 2,08 mmol) và AcOH (1 giọt, xúc tác) vào dung dịch chứa etyl 2-(6-aminopyridin-2-yl)axetat (150 mg, 0,83 mmol) và paraformaldehyt (54,8 mg,

1,83 mmol) trong metanol (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau đó, làm nguội phản ứng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước và chiết bằng DCM. L nước muối, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu sản phẩm mong muốn (100 mg).

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,08 (s, 6H), 1,24 - 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC-MS : m/z ($M+H$)=208,6

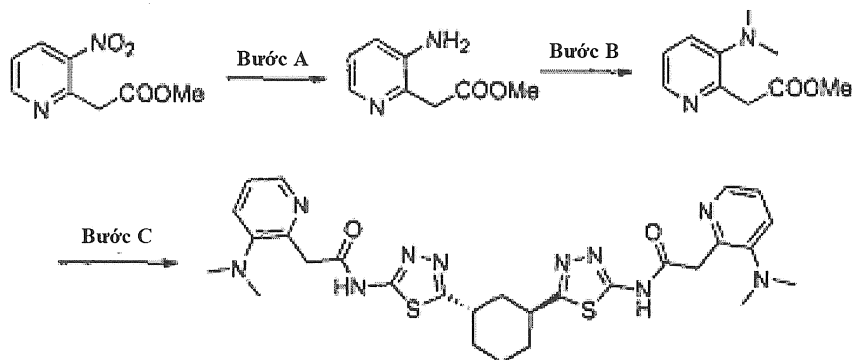
Bước B: N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(dimetylamin)pyridin-2-yl)axetamit)



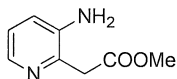
Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,67 (s, 2H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,98 (s, 12H), 2,32 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=607,8

Hợp chất 115

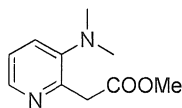


Bước A: metyl 2-(3-aminopyridin-2-yl)axetat



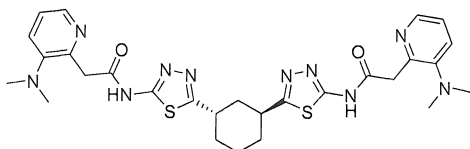
Metyl 2-(3-nitropyridin-2-yl)axetat(1g, 5mmol) được hòa tan trong MeOH và khuấy trong bầu khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LC-MS tìm thấy sản phẩm mong muốn. Sản phẩm được lọc qua đệm celite và làm bay hơi để thu sản phẩm mong muốn. Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. LC-MS: m/z ($M+H$)= 167,1

Bước B: metyl 2-(3-(dimetylamin)pyridin-2-yl)axetat



Bổ sung NaBH_3CN (1,2 g, 19,3 mmol) và AcOH (1 giọt, xúc tác) vào dung dịch chứa methyl 2-(5-aminopyridin-2-yl)acetat (600 mg, 3,6 mmol) và paraformaldehyt (578,3 mg, 19,3 mmol) trong metanol (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau đó, làm nguội phản ứng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z ($M+H$) = 195,1

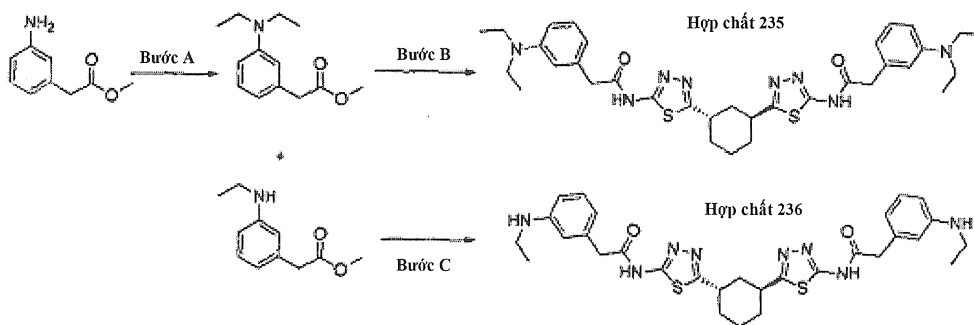
Bước C: N,N' -(5,5'-(trans-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(dimethylamino)pyridin-2-yl)acetamit) (115)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (METANOL-d_4) δ : 8,24 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 2H), 4,61 (s, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,71 (s, 12H), 2,45-2,52 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,93 - 2,15 (m, 4H), 1,69 - 1,83 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 607,8

Hợp chất 235 và Hợp chất 236

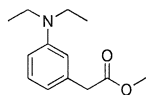


Quy trình giống như với **Hợp chất 105**

Bước A: Bổ sung NaBH_3CN (130,3 mg, 2,08 mmol) và AcOH (1 giọt, xúc tác) vào dung dịch chứa methyl 2-(3-aminophenyl)acetat (150 mg, 0,83 mmol) và acetaldehyt (80,5 mg, 1,83 mmol) trong metanol (6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau đó, làm nguội phản ứng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi

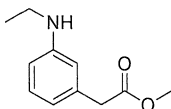
dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu metyl 2-(3-(diethylamino)phenyl)axetat và metyl 2-(3-(etylaminophenyl)axetat.

metyl 2-(3-(diethylamino)phenyl)axetat



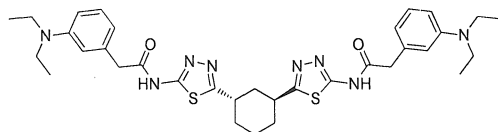
LC-MS : m/z (M+H)=222,4

metyl 2-(3-(etylaminophenyl)axetat



LC-MS : m/z (M+H)=194,4

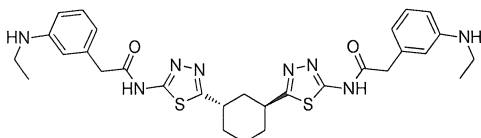
Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(diethylamino)phenyl)axetamit) (235)



Quy trình giống như với Bước B của **Hợp chất 105**.

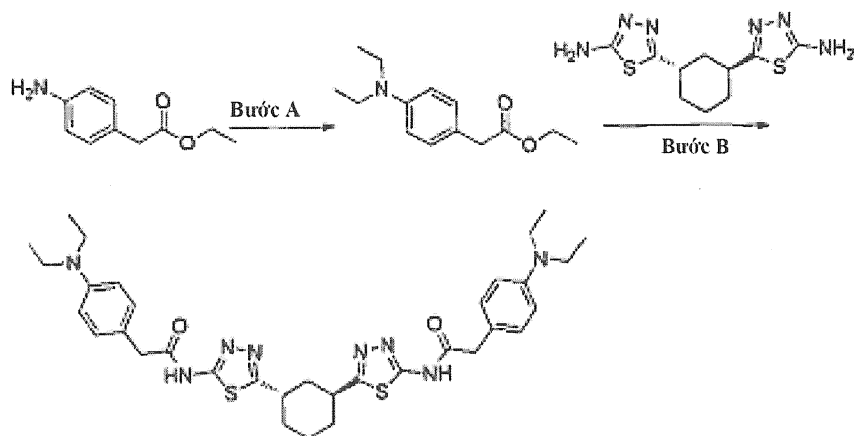
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,60 (s, 2H), 7,07 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,65 (s, 2H), 6,46 - 6,57 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (q, J = 7,0 Hz, 8H), 2,28 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,87 - 1,99 (m, 2H), 1,71 - 1,87 (m, 2H), 1,52 - 1,66 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 12H). LC-MS : m/z (M+H)=661,9

Bước C: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(etylaminophenyl)axetamit) (236)



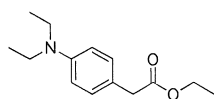
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,65 (s, 2H), 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,47 (dd, J = 7,5, 8,1 Hz, 2H), 5,55 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,41 - 3,52 (m, 2H), 2,94 - 3,07 (m, 4H), 2,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 6H). LC-MS : m/z (M+H)=605,9

Hợp chất 237



Quy trình giống như với **Hợp chất 105**

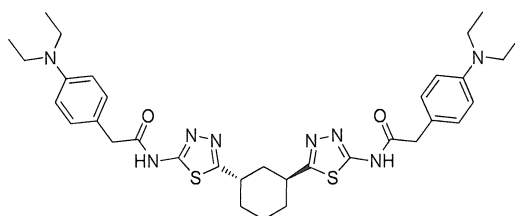
Bước A: ethyl 2-(4-(diethylamino)phenyl)acetat



Quy trình giống như với Bước B của **Hợp chất 105**.

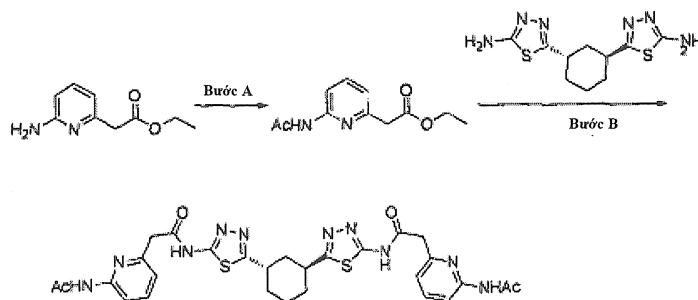
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,36 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 1,24 - 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 6H). LC-MS : m/z ($M+H$)=236,5

Bước B: N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(diethylamino)phenyl)axetamit) (237)

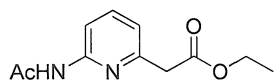


^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,60 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 6,54 - 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 3,60 (s, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,29 (q, J = 6,9 Hz, 8H), 2,28 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,87 - 1,98 (m, 2H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 1,55 - 1,64 (m, 2H), 1,02 - 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 12H). LC-MS : m/z ($M+H$)=661,9

Hợp chất 104

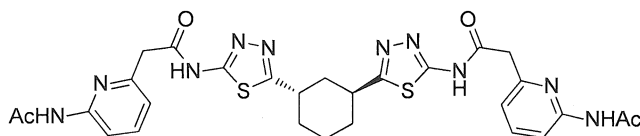


Bước A: etyl 2-(6-axetamidopyridin-2-yl)axetat



Bổ sung từng giọt axetyl clorua (43,2 mg, 0,55 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(6-aminopyridin-2-yl)axetat (50 mg, 0,28 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (71,0 mg, 0,55 mmol) trong DCM ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ, rửa bằng nước muối và làm bay hơi trong chân không đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất mong muốn. LC-MS : m/z (M+H)=222,4

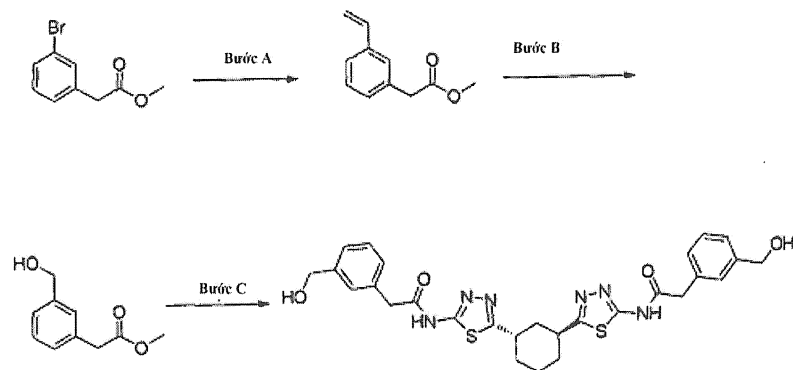
Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-axetamidopyridin-2-yl)axetamit) (104)



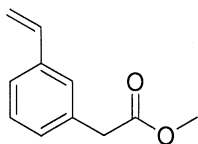
Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,71 (s, 2H), 10,42 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,31 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=635,8

Hợp chất 384



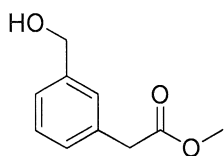
Bước A: metyl 2-(3-vinylphenyl)axetat



Bổ sung tributyl(vinyl)stanan (4,5g, 14,3mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (300mg, 0,02 đương lượng), CsF (2g, 2,0 đương lượng) vào dung dịch chứa methyl 2-(3-bromophenyl)axetat (3g, 13mmol) trong dioxan (40 ml) trong bầu khí nitơ, và hỗn hợp được làm nóng trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 100° C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, lớp hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được cho vào etyl axetat, rửa lần lượt bằng dung dịch kali cacbonat 10% trong nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat. Sau khi cô, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất mong muốn.

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,66 - 6,78 (m, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 5,23 - 5,32 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 2H).

Bước B: methyl 2-(3-(hydroxymetyl)phenyl)axetat

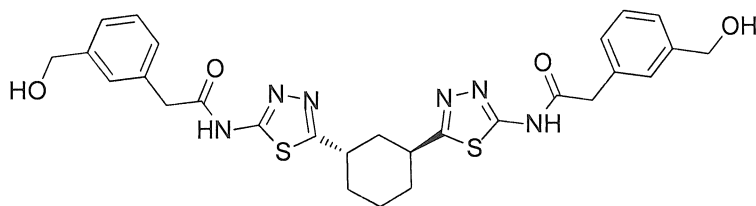


Sục O_3 vào dung dịch chứa methyl 2-(3-vinylphenyl)axetat (1,8g, 10mmol) trong CH_2Cl_2 trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ -78°C. Me_2S được bổ sung vào bình thót cổ, hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm và phần còn lại được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung vào dung dịch chứa methyl 2-(3-formylphenyl)axetat trong MeOH được bổ sung vào natri tetrahydroborat từng phần, và hỗn hợp được khuấy trong 1h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đổ vào dung dịch NH_4Cl trong nước, và chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Sau khi làm bay hơi, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất mong muốn.

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 2H)

Bước C: **$\text{N,N}'$ -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(hydroxymetyl)phenyl)axetamit)**

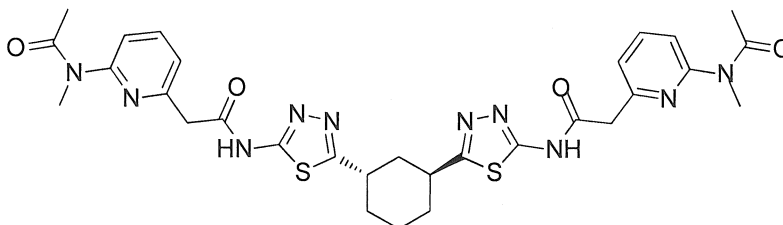


Dung dịch chứa 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (73mg, 0,26mmol), metyl 2-(3-(3-floazetidin-1-yl)phenyl)axetat (140mg, 0,78 mmol), và t-BuOK(87 mg, 0,78 mmol) trong DMSO(5 ml) được làm nóng đến nhiệt độ 100OC trong 40 phút trong điều kiện vi sóng. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nhiệt độ trong phòng và được đổ vào nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3X10 ml), lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô để thu được phần còn lại, mà được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất mong muốn.

^1H NMR (DMSO- d_6) : 12,73 (s, 2H), 7,24 - 7,35 (m, 4H), 7,14 - 7,24 (m, 4H), 5,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,48 (d, $J = 5,6$ Hz, 4H), 3,79 (s, 4H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 579,5.

Hợp chất 385

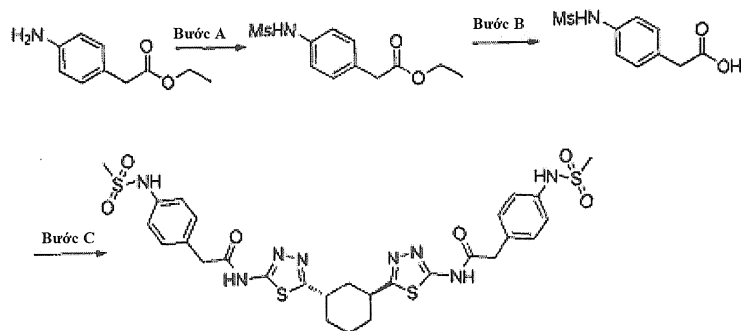
N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(N-metylxetamido)pyridin-2-yl)axetamit)



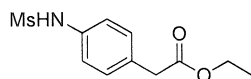
Quy trình giống như quy trình của **Hợp chất 104**

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,52 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,53 - 3,63 (m, 2H), 3,28 (s, 6H), 2,46 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,82 - 2,00 (m, 8H), 1,65 - 1,78 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=663,4

Hợp chất 238

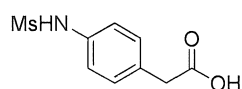


Bước A: etyl 2-(4-(metylsulfonamido)phenyl)axetat



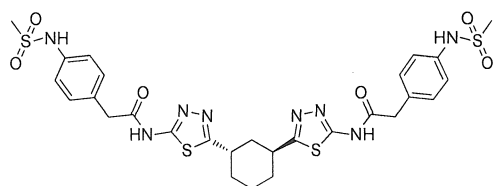
Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (0,24 mL, 3,07 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(4-aminophenyl)axetat (500 mg, 2,79 mmol) và trietylamin (0,58 mL, 4,18 mmol) trong diclometan (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được hợp chất mong muốn. LC-MS : m/z (M+H) = 258,3

Bước B: axit 2-(4-(metylsulfonamido)phenyl)axetic



Dung dịch chứa etyl 2-(4-(methanesulfonamido)phenyl)axetat (200 mg, 0,77 mmol) và lithi hydroxit hydrat (130,4 mg, 3,11 mmol) trong MeOH/H₂O (10 mL, 1:1) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. LC-MS : m/z (M+H) = 230,4

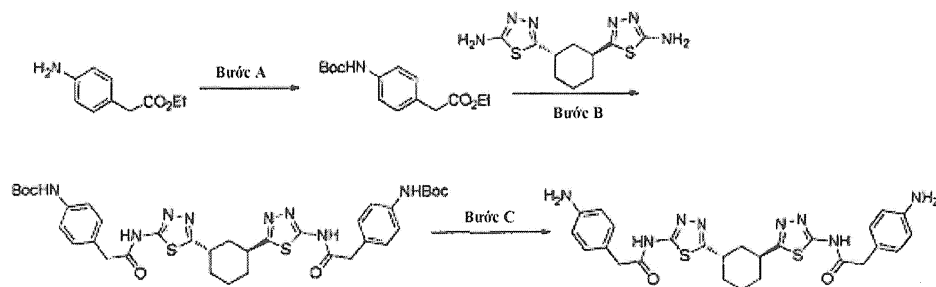
Bước C: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(metylsulfonamido)phenyl)axetamit) (238)



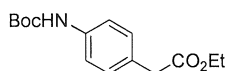
Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12,70 (br s, 2H), 9,71 (br s, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 3,76 (s, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 2,94 - 3,00 (m, 6H), 2,29 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,78 - 1,98 (m, 4H), 1,56 - 1,67 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 705,7

Hợp chất 239

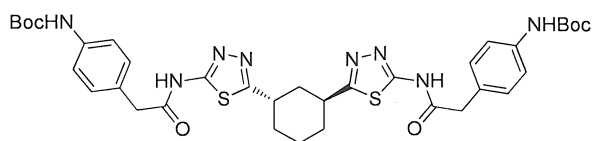


Bước A: etyl 2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)axetat



Dung dịch chứa di-tert-butyl dicacbonat (387 mg, 1,77 mmol) trong toluen (5 ml) được bổ sung vào lọ chứa etyl 2-(4-aminophenyl)axetat (288 mg, 1,61 mmol), hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 85 °C trong 4h. LCMS cho thấy rằng sản phẩm mong muốn được phát hiện, hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại, mà được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS : m/z (M+H)=280.3

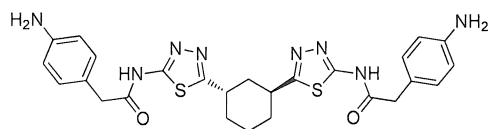
Bước B: di-tert-butyl (((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl))bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(4,1-phenylen))dicarbamat



Dung dịch chứa 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (68 mg, 0,241 mmol), etyl 2-(4-(tert-butoxycarbonylamino)phenyl)axetat (201 mg, 0,72 mmol), và xesi cacbonat (251 mg, 0,771 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được làm nóng đến nhiệt độ 130 °C trong thời gian 45 phút trong điều kiện vi sóng. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và được đổ vào nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (50 ml*3), lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô để thu được phần còn lại; phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,36 (l, 8H), 3,96 (s, 4H), 3,53 - 3,57 (m, 2H), 2,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,97 - 2,06 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,52 (s, 18H). LC-MS: m/z (M+H)= 750,0.

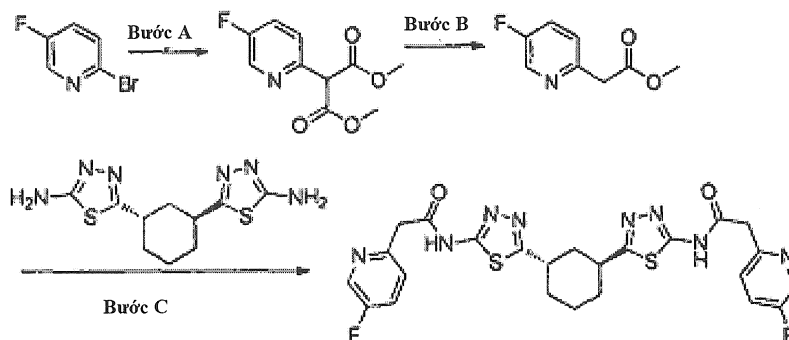
Bước C: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-aminophenyl)acetamit) (239)



Bổ sung TFA (0,5mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 4,4'-(2,2'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(4,1-phenylen)dicarbamat (20mg) trong DCM (2 ml). Hỗn hợp phản ứng được cô sau 0,5 giờ để thu được sản phẩm mong muốn.

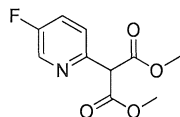
^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 6,70 - 6,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 3,68 (s, 4H), 3,53 - 3,57 (m, 2H), 2,43 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,97 - 2,06 (m, 4H), 1,72 - 1,77 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 549,7.

Hợp chất 240



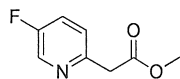
Quy trình giống như với **Hợp chất 241**

Bước A: dimetyl 2-(5-flopyridin-2-yl)malonat



Dung dịch chứa 2-bromo-5-flopyridin (1,0 g, 5,68 mmol), dimetyl malonat (3,0 g, 22,7 mmol) axit picolinic (559,6 mg, 4,54 mmol), CuI (431,8 mg, 2,27 mmol) và Cs_2CO_3 (5,6 g, 17,05 mmol) trong DMF (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100 độ C trong thời gian 12 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc, pha loãng bằng H_2O và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được hợp chất mong muốn. LC-MS : m/z (M+H) = 228,2

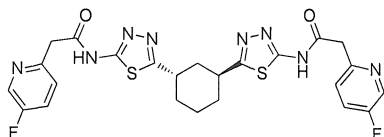
Bước B: metyl 2-(5-flopyridin-2-yl)axetat



Dung dịch chứa dimetyl 2-(5-flopyridin-2-yl)malonat (400 mg 1,76 mmol), NaCl (109,2 mg, 1,87 mmol) và H_2O (56,3 g, 3,13 mmol) trong DMSO (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ 130 độ C trong thời gian 6 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat

và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu sản phẩm mong muốn. LC-MS : m/z (M+H) = 170,1

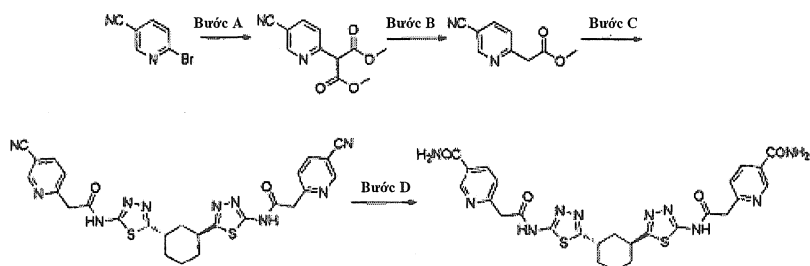
Bước C: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-flopyridin-2-yl)axetamit) (240)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

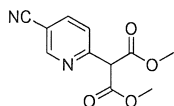
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,74 (br s, 2H), 8,50 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,72 (td, J = 8,7, 3,0 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,43 - 3,55 (m, 2H), 2,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,56 - 1,67 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=557,6

Hợp chất 101 và Hợp chất 242



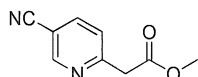
Quy trình giống như với **Hợp chất 240** đối với các bước A-C

Bước A: dimetyl 2-(5-xyanopyridin-2-yl)malonat



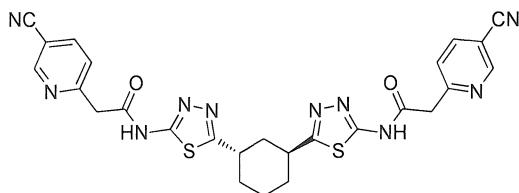
LC-MS : m/z (M+H) = 235,4

Bước B: metyl 2-(5-xyanopyridin-2-yl)axetat



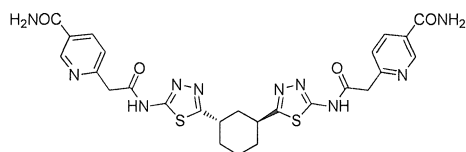
LC-MS : m/z (M+H) = 177,3

Bước C: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-xyanopyridin-2-yl)axetamit) (101)



^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,80 (br s, 2H), 8,97 (s, 2H), 8,24 - 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,59 - 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,32 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m., 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 571,7

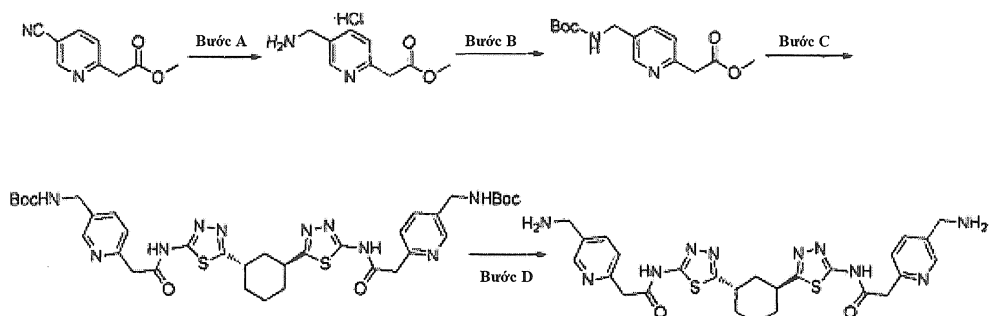
Bước D: 6,6'-(((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl))bis(2-oxoetan-2,1-diyl))dinicotinamit (242)



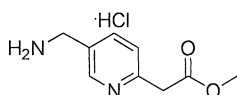
Bổ sung natri hydroxit solution (4 M, 0,1 mL) vào dung dịch chứa N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-xyanopyridin-2-yl)axetamit) (30mg, 0,053mmol) trong DMSO (1 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 phút và sau đó hydro peroxit (30% trong nước, 1 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 10 phút . TLC chỉ ra rằng nguyên liệu ban đầu đã được sử dụng hết. Hỗn hợp được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 9,00 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,06 - 4,20 (s, 4H), 3,50 - 3,63 (m, 2H), 2,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,95 - 2,11 (m, 4H), 1,70 - 1,82 (m, 2H); LC-MS : m/z (M+H)= 607,5

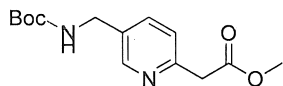
Hợp chất 243



Bước A: (6-(2-metoxi-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)metanamini clorua



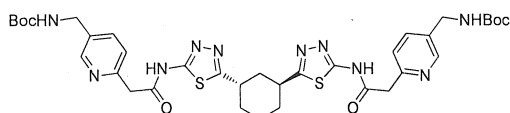
Bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(5-xyanopyridin-2-yl)axetat (1,2 g, 6,8 mmol) trong metanol (20 ml) được bổ sung vào hydro clorua trong metanol (4 M, 20 ml), và sau đó Pd/C (200 mg). Sau đó hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong bầu khí hydro qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và, dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô và được rửa bằng nước etyl axetat để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS : m/z (M+H)= 181,5

Bước B: metyl 2-(5-((tert-butoxycarbonylamino)metyl)pyridin-2-yl)axetat

Bổ sung triethylamin (561 mg, 5,55 mmol), và sau đó bổ sung (Boc)₂O (726 g, 3,33 mmol) vào dung dịch chứa (6-(2-metoxi-2-oxoetyl)pyridin-3-yl)metanamin clorua (400 mg, 2,22 mmol) trong CH₂Cl₂ (50 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. LCMS cho thấy rằng sản phẩm mong muốn được phát hiện, hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H)= 281,5

Bước C: tert-butyl (6,6'-(2,2'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(pyridin-6,3-diyl))bis(metylen)dicarbamat



Quy trình giống như **Bước B** của **Hợp chất 84**

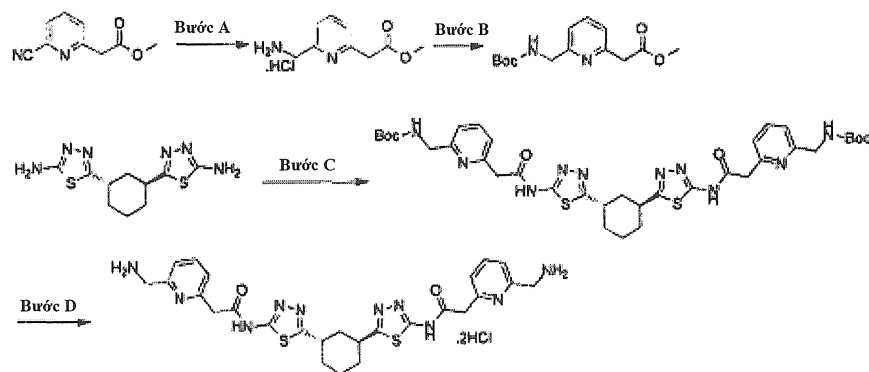
LC-MS : m/z (M+H)= 779,5

Bước D: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-(aminometyl)pyridin-2-yl)axetamit) (243)

Bổ sung dung dịch hydro clorua trong metanol (4M ,10 ml) vào dung dịch chứa tert-butyl (6,6'-(2,2'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(pyridin-6,3-diyl))bis(metylen)dicarbamat (20 mg, 0,026 mmol) và dung dịch thu được được khuấy trong thời gian 1h. LCMS cho thấy vật liệu ban đầu được tiêu thụ hết và sản phẩm mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm mong muốn.

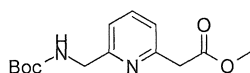
¹H NMR (METANOL-d₄) δ : 9,10 (s, 2H), 8,68 - 8,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,12 - 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,48 (s, 4H), 3,60 - 3,64 (m, 6H), 2,45 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,05 - 2,12 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 579,5

Hợp chất 244



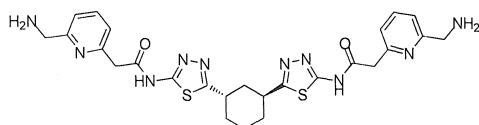
Quy trình giống như với Hợp chất 243

Bước A to Bước B: methyl 2-(6-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)pyridin-2-yl)axetat



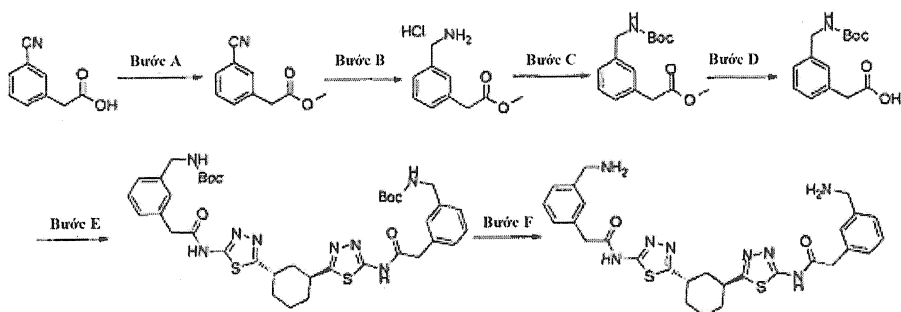
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 5,59 (br s, 1H), 4,44 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); LC-MS : m/z ($M+H$) = 281,5.

Bước C to Bước D: N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(aminometyl)pyridin-2-yl)axetamit) (244)

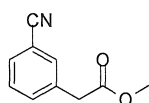


^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 7,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,28 - 4,36 (m, 4H), 3,56 - 3,67 (m, 6H), 2,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 1,73 - 1,79 (m, 2H); LC-MS : m/z ($M+H$) = 579,5

Hợp chất 245

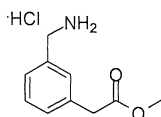


Bước A: methyl 2-(3-xyanophenyl)axetat



Bổ sung vào dung dịch chứa 2-(3-xyanophenyl) axit axetic (1, 6,2 mmol) trong metanol (20 ml) được bổ sung vào diclorua sunfuro (5 ml) và 0,1 ml *N,N*-dimetylformamit. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ 80 °C trong thời gian 2h. Khi TLC chỉ ra rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ hết, hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được đổ vào nước (20 ml) và được chiết bằng etyl axetat (50ml*2). Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc, cô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS : m/z (M+H)= 176,5

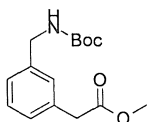
Bước B: (3-(2-metoxi-2-oxoetyl)phenyl) metanamini clorua



Quy trình giống như **Bước A** của **Hợp chất 243**

¹H NMR (METANOL-d₄) δ: 7,33 - 7,47 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,37 (s, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 180,5

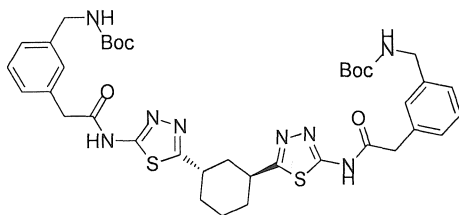
Bước C: metyl 2-(3-((tert-butoxycarbonylamino)metyl)phenyl)axetat



Quy trình giống như **Bước B** của **Hợp chất 243**

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,14 - 7,26 (m, 4H), 4,87 (br s, 1H), 4,33 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). LC-MS : m/z (M+H)= 280,5

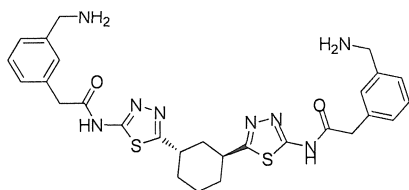
Bước D đến Bước E: tert-butyl (3,3'-(2,2'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(3,1-phenylen))bis(metylen)dicarbamat



Quy trình giống như **Bước B** đến **Bước C** của **Hợp chất 238**

LC-MS : m/z (M+H)= 777,5

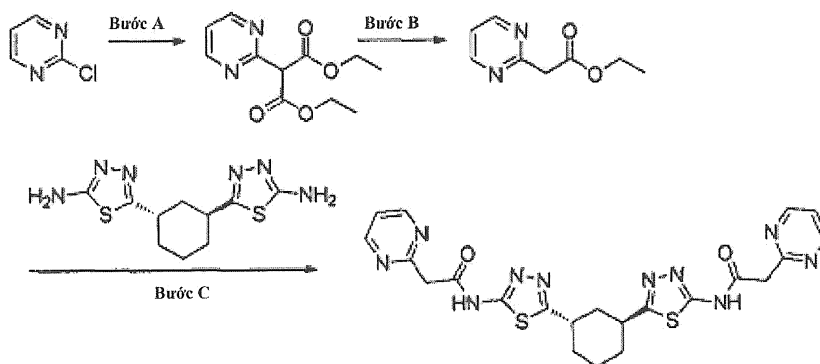
Bước F: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(aminometyl)phenyl)axetamit) (245)



Quy trình giống như **Bước D** của **Hợp chất 243**

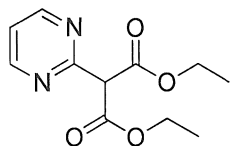
^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 7,34 - 7,52 (m, 8H), 4,09 - 4,18 (m, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,62 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,04 - 2,13 (m, 4H), 1,70 - 1,81 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 577,5

Hợp chất 27



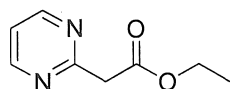
Quy trình giống như với **Hợp chất 245**

Bước A: diethyl 2-(pyrimidin-2-yl)malonate



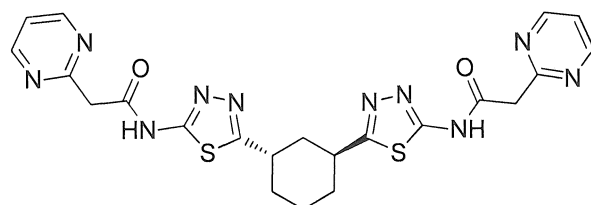
LC-MS : m/z (M+H) = 239,5

Bước B: methyl 2-(pyrimidin-2-yl)acetate



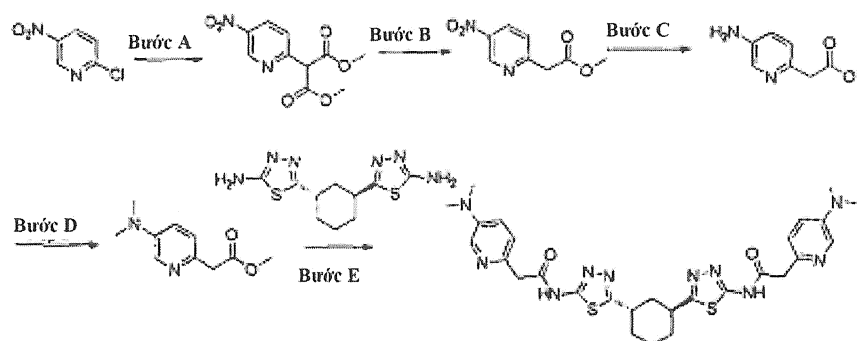
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,23 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 1,26 - 1,30 (m, 3H). LC-MS : m/z (M+H) = 167,2

Bước C: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(pyrimidin-2-yl)axetamit)

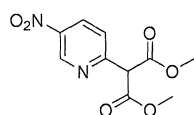


^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,13 (br s, 2H), 9,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 4H), 7,88 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,71 - 4,75 (m, 4H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 2,92 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,35 - 2,46 (m, 2H), 2,18 - 2,26 (m, 2H), 2,04 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 523,6

Hợp chất 241

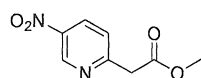


Bước A: dimetyl 2-(5-nitropyridin-2-yl)malonat



Dung dịch chứa dimetyl 2-(5-nitropyridin-2-yl)malonat (6,0 g, 37,8 mmol), dimetyl malonat (10,0 g, 75,7 mmol) và Cs_2CO_3 (24,7 g, 75,7 mmol) trong DMF (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100 độ C trong thời gian 12 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc, pha loãng bằng H_2O và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu crude product. LC-MS : m/z ($M+H$) = 255,3

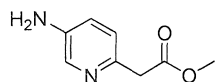
Bước B: metyl 2-(5-nitropyridin-2-yl)axetat



Dung dịch chứa dimetyl 2-(5-nitropyridin-2-yl)malonat (10,0 g 41,7 mmol), NaCl (2,58 g, 44,20 mmol) và H_2O (1,3 g, 74,23 mmol) trong DMSO (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ 130 độ C trong thời gian 6 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và chiết bằng etyl axetat. The làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 9,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,77 (s, 3H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 197,1

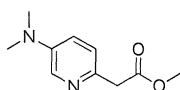
Bước C: metyl 2-(5-aminopyridin-2-yl)axetat



Dung dịch chứa methyl 2-(5-nitropyridin-2-yl)axetat (500 mg, 2,5 mmol) và Pd/C (50 mg) trong metanol (20 mL) được khuấy under H₂ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu sản phẩm mong muốn cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,72 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H) = 167,3

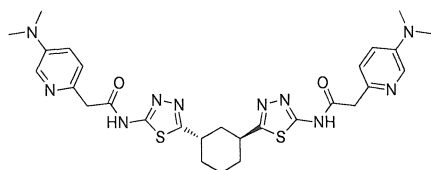
Bước D: methyl 2-(5-(dimethylamino)pyridin-2-yl)axetat



Bổ sung vào dung dịch chứa methyl 2-(5-aminopyridin-2-yl)axetat (800 mg, 4,8 mmol) và paraformaldehyt (578,3 mg, 19,3 mmol) trong metanol (20 mL) được bổ sung vào NaBH₃CN (1,2 g, 19,26 mmol) và AcOH (1 giọt, xúc tác). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau đó, làm nguội phản ứng bằng dung dịch amoni clorua chứa nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (CLOFORM-d) δ: 8,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,98 (s, 6H). LC-MS : m/z (M+H) = 195,2

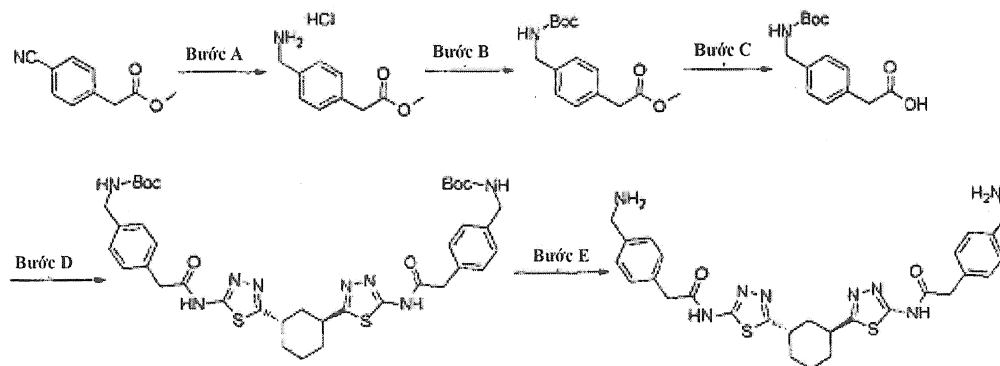
Bước E: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-(dimethylamino)pyridin-2-yl)axetamit) (241)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

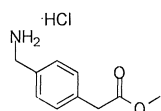
¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,02 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 8,6, 3,2 Hz, 2H), 3,49 (dt, J = 11,4, 5,7 Hz, 2H), 3,04 - 3,34 (m, 4H), 2,95 (s, 12H), 2,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,87 - 2,05 (m, 4H), 1,65 - 1,77 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 607,7

Hợp chất 246



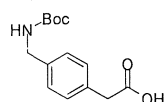
Quy trình giống như Bước B đến Bước F của Hợp chất 245

Bước A: (4-(2-metoxi-2-oxoetyl)phenyl)metanamini clorua



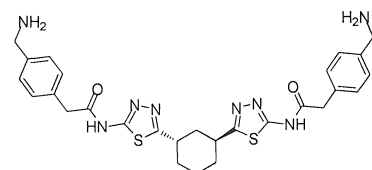
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,47 (br s, 2H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,98 (br s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Bước B to Bước C: Axit 2-(4-((tert-butoxycarbonylamino)metyl)phenyl)axetic



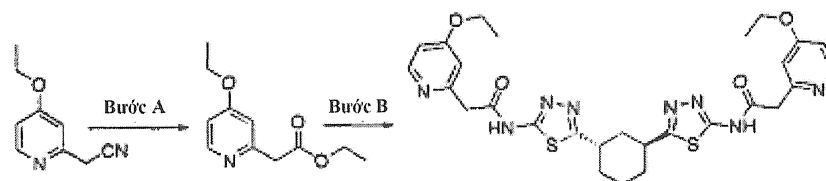
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,34 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,20 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 7,00 - 7,10 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 1,38 (s, 9H)

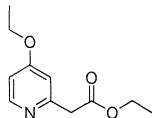
Bước D to Bước F: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(aminometyl)phenyl)axetamit) (246)



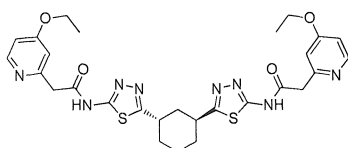
^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 7,42 - 7,50 (m, 8H), 4,09 - 4,15 (m, 4H), 3,90 (s, 4H), 3,57 - 3,65 (m, 2H), 2,45 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H); LC-MS : m/z ($M+H$) = 577,5

Hợp chất 247



Bước A: ethyl 2-(4-etoxy pyridin-2-yl)axetat

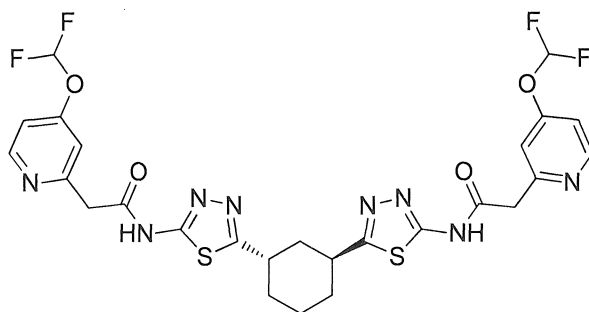
Dung dịch chứa 2-(4-etoxy pyridin-2-yl)axetonitril (150 mg, 0,92 mmol) trong EtOH/HCl (6 mL/2 mL) được khuấy ở nhiệt độ 70 độ C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS : m/z (M+H) = 210,2

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-etoxy pyridin-2-yl)axetamit) (247)

Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

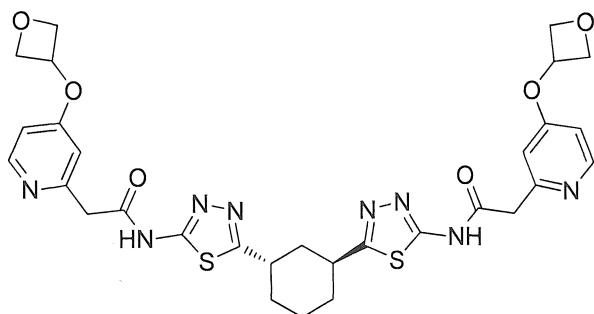
^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 5,8, 2,0 Hz, 2H), 4,32 (br s, 4H), 4,11 (q, J = 6,9 Hz, 4H), 3,46 - 3,56 (m, 2H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 1,85 - 2,03 (m, 4H), 1,67 - 1,76 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 6H). LC-MS : m/z (M+H) = 609,8

Hợp chất 356, 350, và 353 được điều chế theo cách tương tự đến **Hợp chất 84**:

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(diflometoxy)pyridin-2-yl)axetamit) (356)

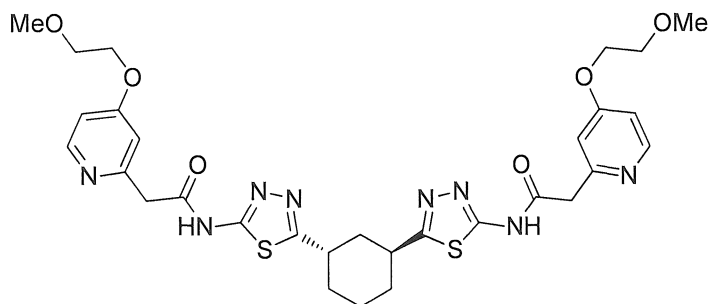
^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,63 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 5,6, 2,1 Hz, 2H), 6,69 (t, J = 72 Hz, 1H), 4,09 (s, 4H), 3,54 - 3,66 (m, 2H), 2,47 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,96 - 2,10 (m, 4H), 1,71 - 1,80 (m, 2H) ; LC-MS : m/z (M+H)= 653,5

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(diflometoxy)pyridin-2-yl)axetamit) (350)



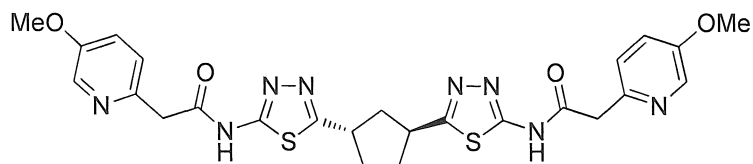
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,51 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 5,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,29 (m, 2H), 5,02 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,77 (dd, $J = 8,0, 5,1$ Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,05 – 1,96 (m, 4H), 1,80 – 1,74 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 665,5

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(difluoromethoxy)pyridin-2-yl)acetamit) (353)



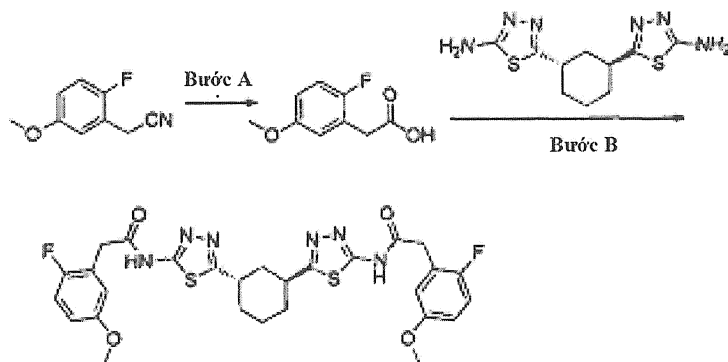
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,40 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,24 – 4,19 (m, 4H), 3,98 (s, 4H), 3,82 – 3,78 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 2,47 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,06 – 1,94 (m, 4H), 1,80 – 1,74 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 669,5

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-methoxypyridin-2-yl)acetamit) (347)

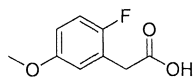


^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,36 (t, $J = 1,7$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 4H), 4,00 (s, 4H), 3,90 (s, 6H), 3,83 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,39 - 2,50 (m, 2H), 2,10 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=567,7

Hợp chất 248

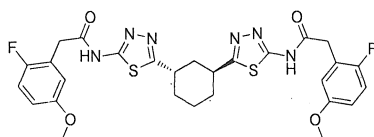


Bước A: 2-(2-flu-5-metoxypheyl)axetic acid



Dung dịch chứa 2-(2-flu-5-metoxypheyl)axetonitril (200 mg, 1,0 mmol) và natri hydroxit (81,5 mg, 2,0 mmol) trong nước được khuấy ở nhiệt độ 100 độ C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS : m/z (M-H)=183,2

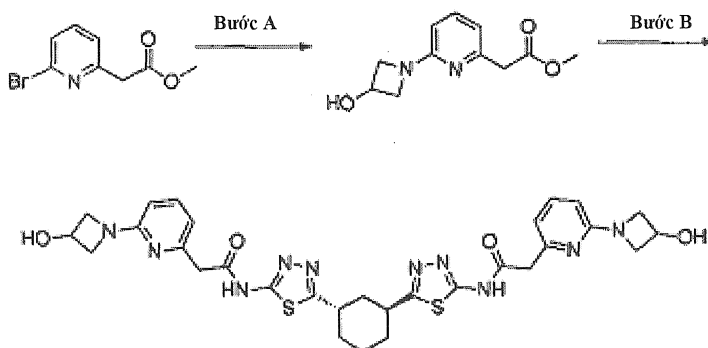
Bước B: N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-flu-5-metoxypheyl)axetamit) (248)

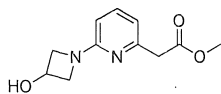


Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,74 (s, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 5,9, 3,2 Hz, 2H), 6,87 (dt, J = 8,9, 3,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,68 - 3,77 (s, 8H), 3,44 - 3,53 (m, 2H), 2,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,89 - 2,02 (m, 2H), 1,76 - 1,89 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 615,7

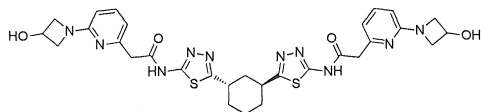
Hợp chất 249



Bước A: metyl 2-(6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat

Dung dịch chứa metyl 2-(6-bromopyridin-2-yl)axetat (500,0 mg, 2,17 mmol), azetidin-3-ol hydroclorua (285,9 mg, 2,61 mmol), CuI (248,3 mg, 1,30 mmol), L-prolin (149,7 mg, 1,30 mmol) và Cs₂CO₃ (24,7 g, 75,7 mmol) trong DMSO (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ 90 độ C trong thời gian 12 giờ trong bầu khí N₂. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc, pha loãng bằng H₂O và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfate và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được hợp chất mong muốn.

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,43 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,75 (tt, J = 6,4, 4,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 9,4, 6,4 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 9,5, 4,4 Hz, 2H), 3,69 - 3,77 (m, 5H). LC-MS : m/z (M+H) = 223,4

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(3-hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit) (249)

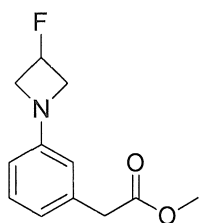
Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,56 - 4,70 (m, 2H), 4,23 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 3,77 - 3,88 (m, 4H), 3,64 - 3,74 (m, 2H), 3,36 - 3,47 (m, 2H), 2,31 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,98 (m, 4H), 1,55 - 1,68 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 663,9

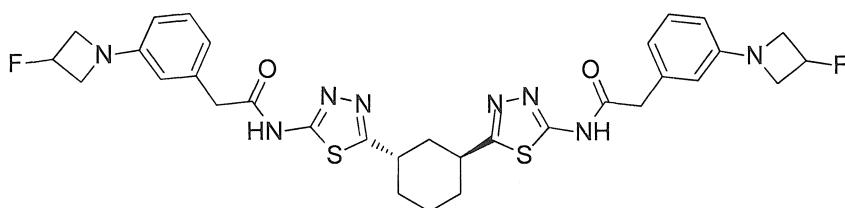
Hợp chất 383

Quy trình giống như với **Hợp chất 249**

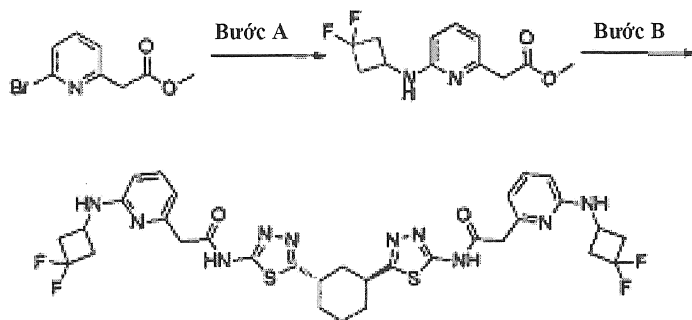


Bước A: metyl 2-(3-(3-floazetidin-1-yl)phenyl)axetat

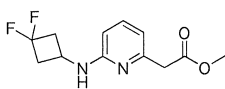
^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,18-7,24 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,48-6,38 (m, 2H), 5,44 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=224,2

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(3-floazetidin-1-yl)phenyl)axetamit)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,67 (s, 2H), 7,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,46 (s, 2H), 6,38 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 2H), 5,55 (dtt, $J = 56, 5,8, 2,8$ Hz, 2H), 4,20-4,07 (m, 4H), 3,78-3,93 (m, 4H), 3,70 (s, 4H), 3,48 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 1,77 - 1,88 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 665,6

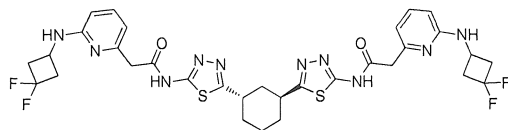
Hợp chất 250

Quy trình giống như với **Hợp chất 249**.

Bước A: metyl 2-(6-(3,3-difloxyclobutylamino)pyridin-2-yl)axetat

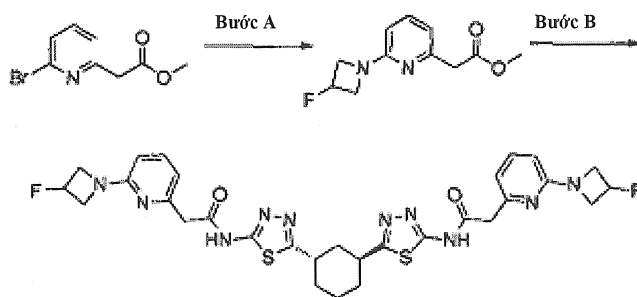
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,40 - 7,50 (m, 1H), 6,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,02 - 4,17 (m, 1H), 3,71 - 3,77 (m, 3H), 3,66 - 3,71 (m, 2H), 3,00 - 3,15 (m, 2H), 2,39 - 2,60 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 257,6

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(3,3-difloxyclobutylamino)pyridin-2-yl)axetamit) (250)



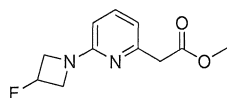
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,41 - 7,49 (m, 2H), 6,57 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,86 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,07 - 4,23 (m, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,52 - 3,58 (m, 2H), 3,08 - 3,25 (m, 4H), 2,51 - 2,63 (m, 4H), 2,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,88 - 2,11 (m, 4H), 1,70 - 1,82 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 731,5

Hợp chất 251



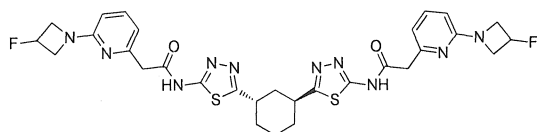
Quy trình giống như với **Hợp chất 249**

Bước A: metyl 2-(6-(3-floazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat



^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,46 - 5,55 (m, 0,5H), 5,33 - 5,40 (m, 0,5H), 4,26 - 4,39 (m, 2H), 4,05 - 4,20 (m, 2H), 3,71 - 3,77 (m, 5H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 211,6

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(3-floazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit) (251)

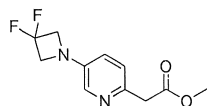


^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,70 (br s, 2H), 7,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,52 - 5,63 (m, 1H), 5,35 - 5,47 (m, 1H), 4,18 - 4,42 (m, 4H),

3,91 - 4,09 (m, 4H), 3,86 (br s, 4H), 3,45 - 3,54 (m, 2H), 2,31 (br s, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,78 - 1,90 (m, 2H), 1,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 667,8

Hợp chất 252 và Hợp chất 253

Bước A: metyl 2-(5-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat



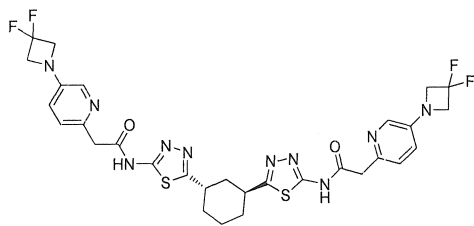
Quy trình giống như **Bước B** của **Hợp chất 254**

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 11,6 Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H)=243,2

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit) (**252**) và N-(5-((1S,3S)-3-(5-axetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(5-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit (**253**)

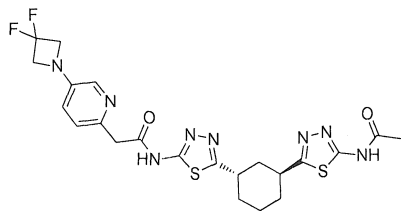
Hỗn hợp của metyl 2-(5-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat (100 mg), 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (50 mg, 0,18 mmol), xesi cacbonat (346,1 mg, 1,06 mmol) trong DMA (3 mL) được làm nóng đến nhiệt độ 130 °C trong bầu khí nitơ và vi sóng trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được **Hợp chất 252** và **Hợp chất 253**.

Hợp chất 252



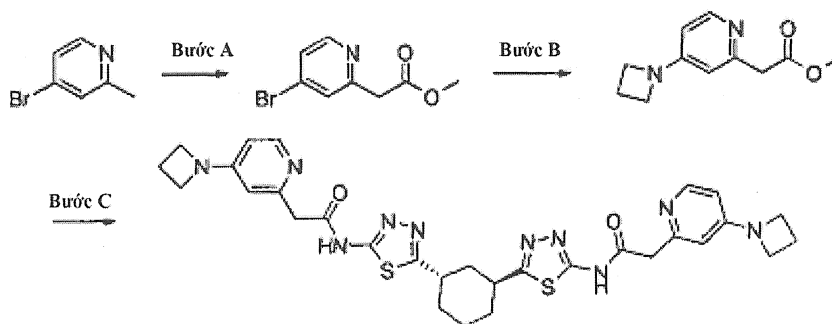
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,81 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,87 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 11,7 Hz, 9H), 3,44 - 3,54 (m, 2H), 2,29 - 2,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 703,2

Hợp chất 253

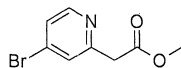


^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,01 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 11,6 Hz, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,20 (m, 5H), 2,05 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,77 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 535,7

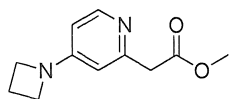
Hợp chất 254



Bước A: metyl 2-(4-bromopyridin-2-yl)axetat

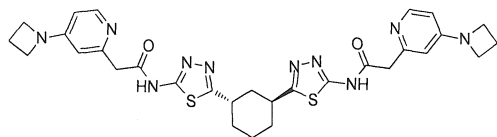


Bổ sung từng giọt LDA (9,2mL, 2M) vào hỗn hợp của 4-bromo-2-methylpyridin (1g, 5,8mmol) trong 15mL THF khan ở nhiệt độ -70°C , khuấy trong thời gian 30 phút, dimetyl cacbonat (630mg, 7,0mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch trên. Sau khi khuấy trong thời gian 1h nữa, LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS: m/z ($M+H$) 231.1.

Bước B: metyl 2-(4-(azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat

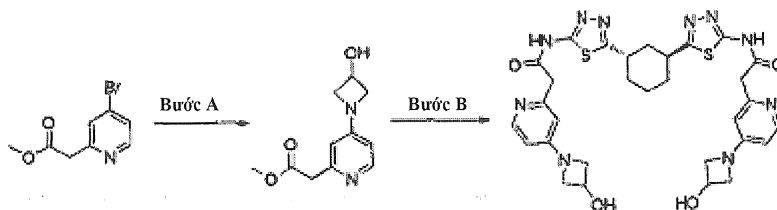
Vào dung dịch chứa (500g, 2,2mmol) trong hỗn hợp dioxan (10 ml) và được bổ sung Pd2(dba)3 (200mg, 0,22mmol) và Xantphos (185mg, 0,22mmol), Cs2CO3(1,4g, 4,3mmol) tiếp theo là azetidin (135mg,2,4mmol) trong bầu khí nitơ, và hỗn hợp được làm nóng qua đêm ở nhiệt độ 90 độ C. C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, lớp hữu cơ tách được được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được cho vào etyl axetat, rửa bằng dung dịch kali cacbonat khan và nước muối, và làm khô trên natri sulfat. Sau khi làm bay hơi, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được metyl 2-(4-(azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat.

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 6,7, 2,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,25 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,60 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) 207,3

Bước C: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit) (254)

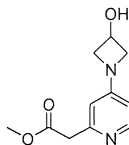
Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 249**

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,06 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,30 (dd, J = 5,9, 2,1 Hz, 2H), 3,91 - 4,02 (t, 8H, J = 7,2Hz), 3,87 (s, 4H), 3,48 - 3,52 (m, 2H), 2,36 - 2,41 (m, 4H), 2,31(t,2H,J = 4Hz),1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) 631,2

Hợp chất 255

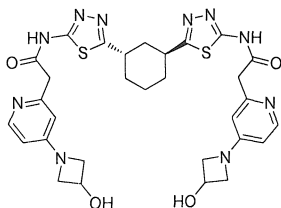
Quy trình giống như với **Hợp chất 254**

Bước A: metyl 2-(4-(3-hydroxyazetidin-1-yl) pyridin-2-yl)axetat



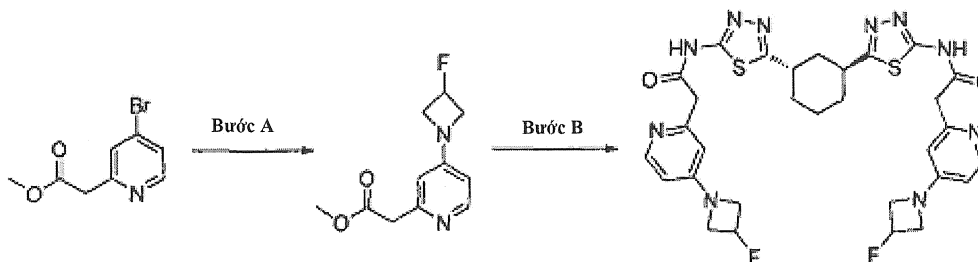
^1H NMR (metanol- d_4 , 400 MHz) δ 8,03 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 6,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,80 - 4,77 (m, 1H), 4,22 - 4,38 (m, 2H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 3,75 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H) 223,4

Bước B: N,N'- (5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl) bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl)) bis(2-(4-(3- hydroxyazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit)(255)



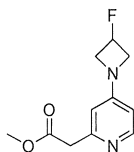
^1H NMR (metanol- d_4 , 400 MHz) δ 8,04 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,18 (dd, J = 6,0 Hz, 2,0 Hz, 2H), 4,72 - 4,69 (m, 2H), 4,20 - 4,17 (m, 4H), 4,06 (s, 4H), 3,81 - 3,75 (m, 4H), 3,50 - 3,47 (m, 2H), 2,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 4 H), 1,71 (t, J = 5,6 Hz, 2H). LC-MS : m/z (M+H) 664,1

Hợp chất 256



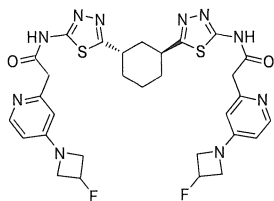
Quy trình giống như với Hợp chất 254

Bước A: Metyl 2-(4-(3-floazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat



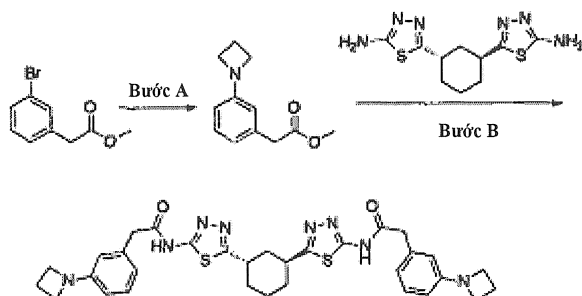
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 6,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,58 - 5,40 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 4,19 - 4,09 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H) 225,4.

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis (1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis (2-(4-(3- floazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit) (256)



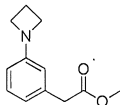
^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,07 (s, 2H), 6,32-6,23(m, 4H), 5,37 (d, J = 60 Hz, 2H), 4,26 (m, 4H), 4,10 (m, 4H), 3,87 (s, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,28 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,60 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) 668,0.

Hợp chất 257



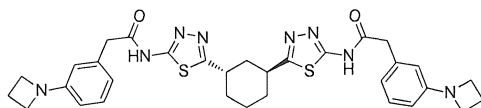
Quy trình giống như với Hợp chất 249

Bước A: methyl 2-(3-(azetidin-1-yl)phenyl)acetat



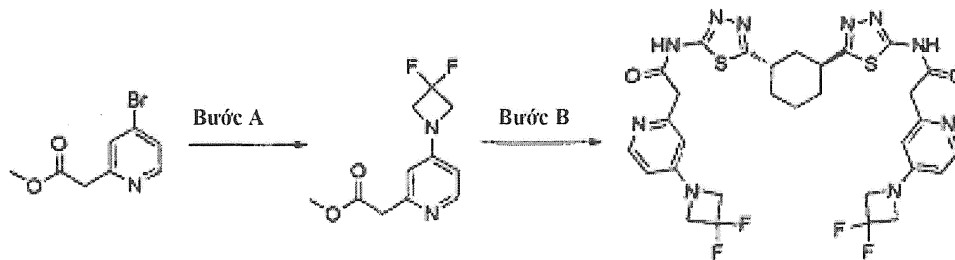
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,12 - 7,22 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,31 - 6,42 (m, 2H), 3,90 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,38 (quin, J = 7,2 Hz, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 206,5

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(azetidin-1-yl)phenyl)axetamit) (257)



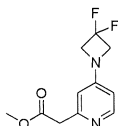
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,66 (s, 2H), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,30 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 7,3 Hz, 8H), 3,68 (s, 4H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 2,25 - 2,34 (m, 6H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,76 - 1,87 (m, 2H), 1,53 - 1,66 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 629,8

Hợp chất 258



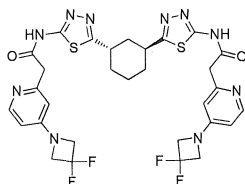
Quy trình giống như với Hợp chất 254

Bước A: Metyl 2-(4-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,66 (dd, $J = 6,4$ Hz, 2,4 Hz, 2H), 4,82 - 4,79 (m, 2H), 4,72-4,70 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,74 (s, 3H). LC-MS : m/z ($\text{M}+\text{H}$) = 243,4.

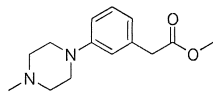
Bước B: N,N'-((5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit) (258)



^1H NMR (METANOL- d_4) δ 8,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,68 (dd, $J = 6,4$ Hz, 2,4 Hz, 2H), 4,62 - 4,56 (m, 8H), 3,57 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,44 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,09 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,96 (m, 2H), 1,76 - 1,74 (m, 2H). LC-MS : m/z ($\text{M}+\text{H}$) = 703,2.

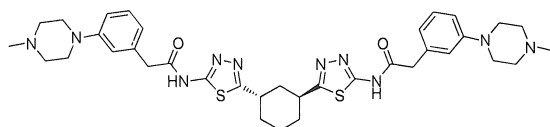
Hợp chất 259

Bước A: metyl 2-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)axetat



^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,21 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,81 - 6,86 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,19 - 3,27 (m, 4H), 2,55 - 2,61 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 249,2

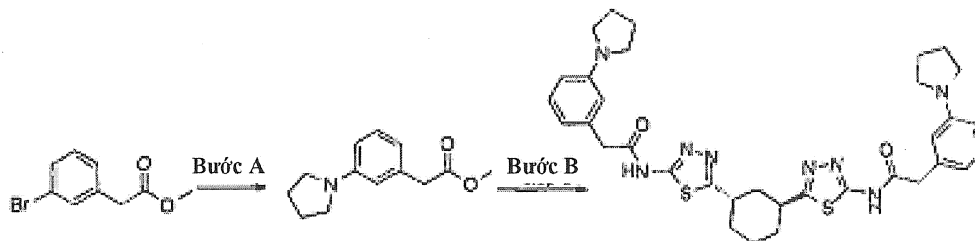
Bước B: N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl)) bis(2-(3-4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)axetamit) (259)



Bổ sung metyl 2-(3-(4-metylpipezazin-1-yl)phenyl)axetat (140mg, 0,57mmol) và kali 2-metylpropan-2-olat (63mg, 0,57mmol) vào dung dịch chứa 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (50mg, 0,19mmol) trong 3 mL DMSO trong bầu khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ 100 độ. C trong điều kiện chiếu vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối và làm khô trên natri sulfat. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được hợp chất mong muốn.

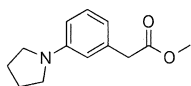
^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 7,18 - 7,25 (m, 2H), 6,98 (br s, 2H), 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 4H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 8H), 2,61 - 2,69 (m, 8H), 2,37 (s, 6H), 2,30 (t, 2H, $J = 4,0$ Hz), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,53 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) 715,3

Hợp chất 260



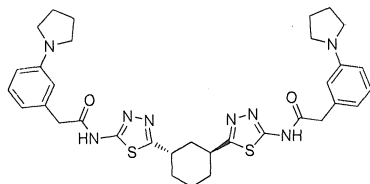
Quy trình giống như với **Hợp chất 259**

Bước A: metyl 2-(3-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)axetat



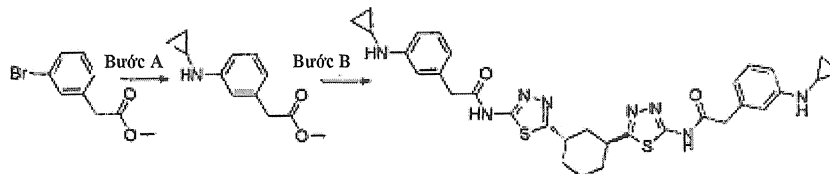
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,20 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,51 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,3 (m, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 4H). LC-MS : (M+H) m/z 220,3

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)axetamit) (260)



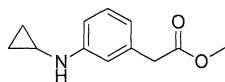
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,65 (s, 2H), 7,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,49 - 6,57 (m, 4H), 6,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (t, 8H, $J = 8$ Hz), 2,29 (t, 2H, $J = 4$ Hz), 1,94 (m, 10H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : (M+H) m/z 657,3

Hợp chất 261



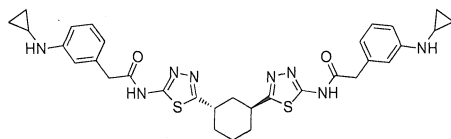
Quy trình giống như với Hợp chất 259.

Bước A: metyl 2-(3-(xyclopropylamino)phenyl)axetat



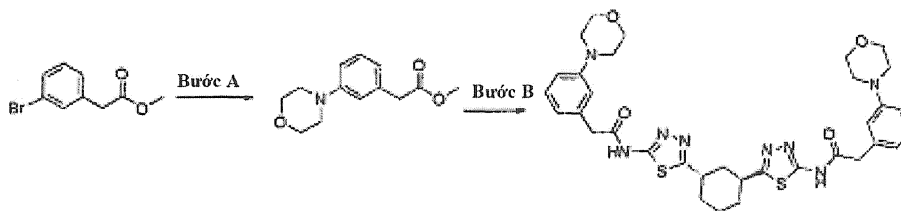
^1H NMR (CLOROFORM- d): 7,17 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,74 - 6,79 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,46 (dt, $J = 6,6, 3,3$ Hz, 1H), 0,72 - 0,78 (m, 2H), 0,51 - 0,59 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) 206,3

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(xyclopropylamino)phenyl)axetamit) (261)



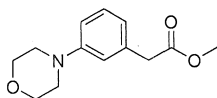
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,73 (br s, 2H), 7,04 (t., $J = 4,0$ Hz, 2H), 6,61-6,53 (m, 6H), 6,10 (s, 2H), 3,65 (s, 4H), 3,48 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,67 (m, 4H), 0,34 (m, 4H). LC-MS : m/z (M+H) 628,3

Hợp chất 262



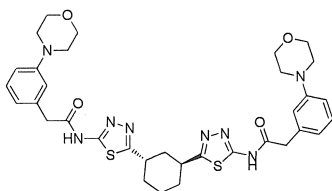
Quy trình giống như với **Hợp chất 259**

Bước A: metyl 2-(3-morpholinophenyl)axetat



^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,21 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,82 - 6,86 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,10 (t, $J = 8$ Hz, 4H). LC-MS : m/z (M+H) 235,3

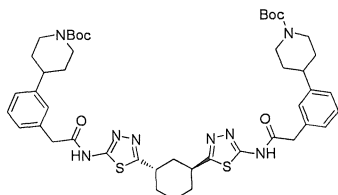
Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-morpholinophenyl)axetamit) (262)



^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,67 (br s, 2H), 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,84 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 12H), 3,43 - 3,50 (m, 2H), 3,05 - 3,14 (m, 8H), 2,29 (t, 2H, $J = 4$ Hz), 1,87 - 1,98 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : m/z 689,3 (M+H).

Hợp chất 263

Bước A đến Bước B: ditert-butyl 4,4'-(3,3'-(2,2'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(3,1-phenylen))dipiperazin-1-carboxylat



Quy trình giống như với **Hợp chất 259**

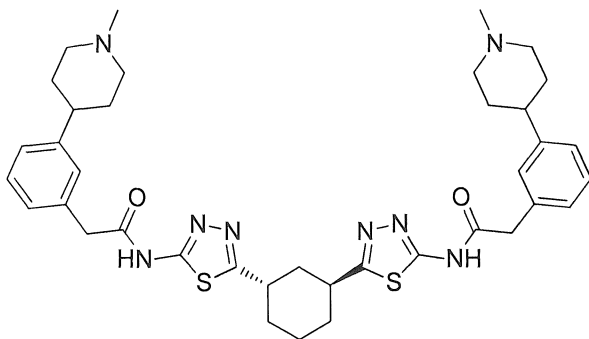
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,67(s,2H), 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,82 - 6,90 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,41 - 3,51 (m, 10H), 3,00 - 3,14 (t, 8H, $J=5,2$ Hz), 2,30 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,89 - 1,99 (m, 4H), 1,80 - 1,88 (m, 2H), 1,42(s, 18H).
LC-MS : m/z (M+H) 888,1

Bước C: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(piperazin-1-yl)phenyl)axetamit) (263)

Quy trình giống như với **Bước C** của **Hợp chất 239**.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,79 - 6,85 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,15(l, 2H), 3,68 (s,4H), 3,47 (m, 2H), 3,01 - 3,11 (t, 8H, $J=4,8$ Hz), 2,80 - 2,93 (t, 8H, $J=4,8$ Hz), 2,29 (t, 2H, $J = 9,6$ Hz), 1,92 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).
LC-MS : 687,3 (M+H) m/z

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)axetamit) (362)



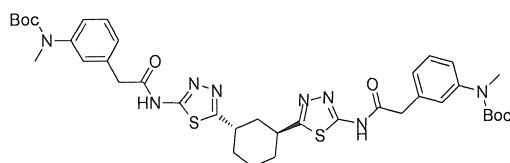
Quy trình giống như với **Hợp chất 259**

^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 7,18 - 7,31 (m, 6H), 7,15 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,47 - 3,57 (m, 2H), 3,23 - 3,36 (m, 4H), 2,56 - 2,73 (m, 12H), 2,40 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,85 - 2,08 (m, 12H), 1,68 - 1,77 (m, 2H) ; LC-MS : m/z (M+H)= 713,3

Hợp chất 264

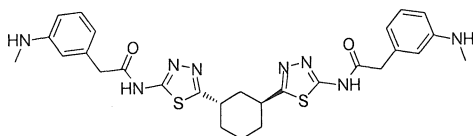
Quy trình giống với phản ứng để tạo ra **Hợp chất 263**.

Bước B: di-tert-butyl (((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl))bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(3,1-phenylen))bis(metylcarbamat)



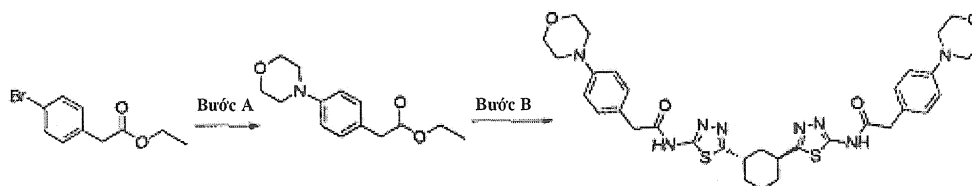
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,73 (br s, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,28 (t, 2H, J = 8Hz), 1,93 - 1,83 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,36 (s, 18H). LC-MS : m/z 778,2 (M+H)

Bước C: N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(metylamino)phenyl)axetamit) (264)



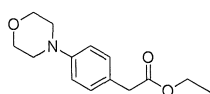
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,65 (s, 2H), 7,02 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,47 - 6,54 (m, 4H), 6,42 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,16 (l, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,46 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,29 (t, 2H, J = 4Hz), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) 577,9

Hợp chất 265



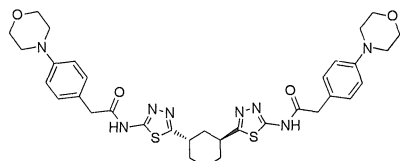
Quy trình giống như với **Hợp chất 249**

Bước A: etyl 2-(4-morpholinophenyl)axetat



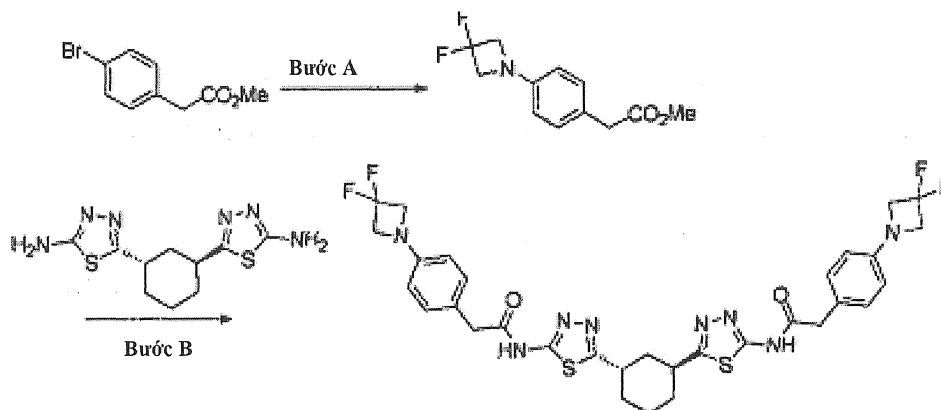
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,193 (d, 2H); 6,872 (d, 2H); 4,272 (q, $J = 7,14$ Hz, 2H); 3,853 (m, 2H); 3,533 (s, 2H); 3,140 (m, 2H); 1,247 (t, $J = 7,14$, 3H). LC-MS m/z 250,1 (M+H).

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-morpholinophenyl)axetamit) (265)



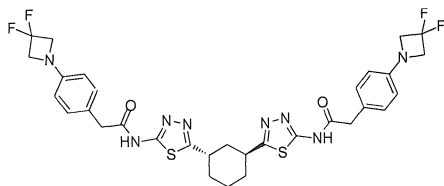
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 7,20 (m, 4H), 4,03 (m, 8H), 3,98 (m, 4H), 3,54 - 3,60 (m, 2H), 3,30 (m, 8H), 2,49 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,76 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 689,9

Hợp chất 266



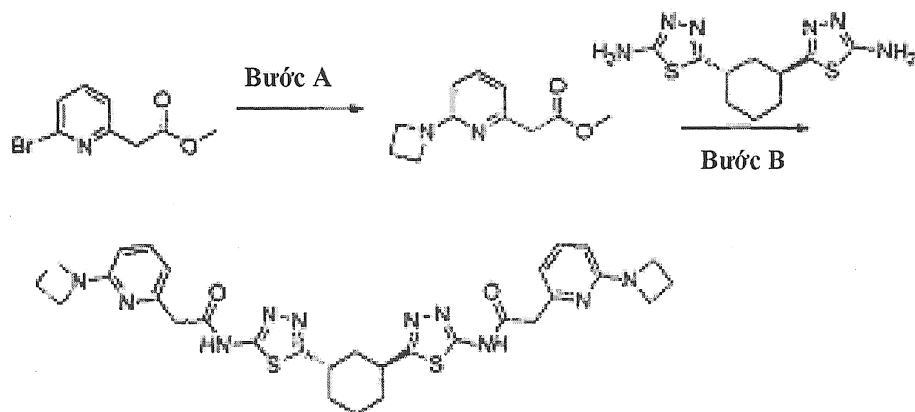
Quy trình giống như với **Hợp chất 249**

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(3,3-difloazetidin-1-yl)phenyl)axetamit) (266)



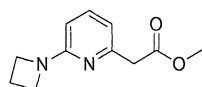
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,63 (s, 2H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 6,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 4,23 (t, $J = 12,2$ Hz, 8H), 3,68 (s, 4H), 3,46 (m, 2H), 2,28 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=701,9

Hợp chất 267



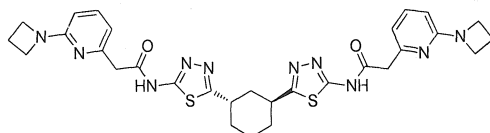
Quy trình giống như với Hợp chất 249

Bước A: methyl 2-(6-(azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat



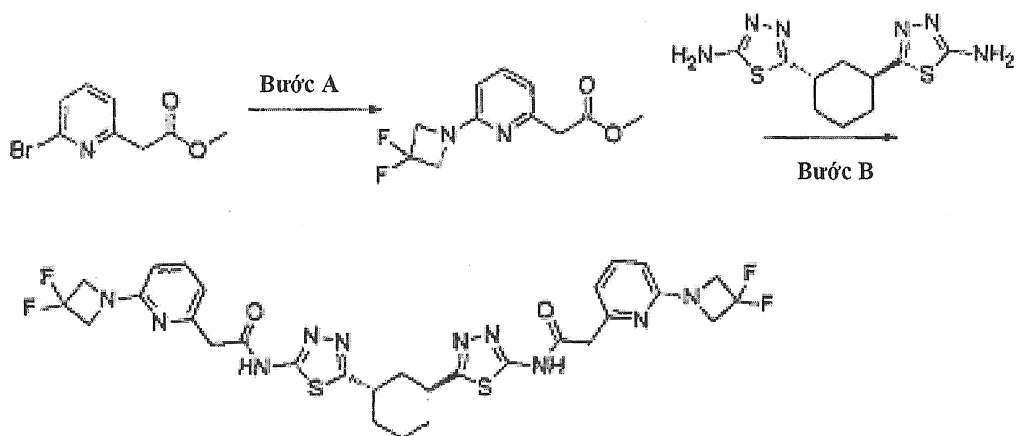
LC-MS : m/z (M+H)=207,2

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-cyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(azetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamid) (267)

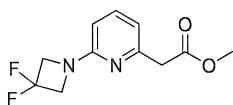


^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,70 (s, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,2, 7,4$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 8H), 3,81 (s, 4H), 3,44 - 3,55 (m, 2H), 2,24 - 2,37 (m, 6H), 1,90 - 2,02 (m, 2H), 1,77 - 1,90 (m, 2H), 1,55 - 1,69 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=631,8.

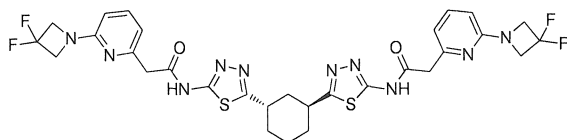
Hợp chất 268



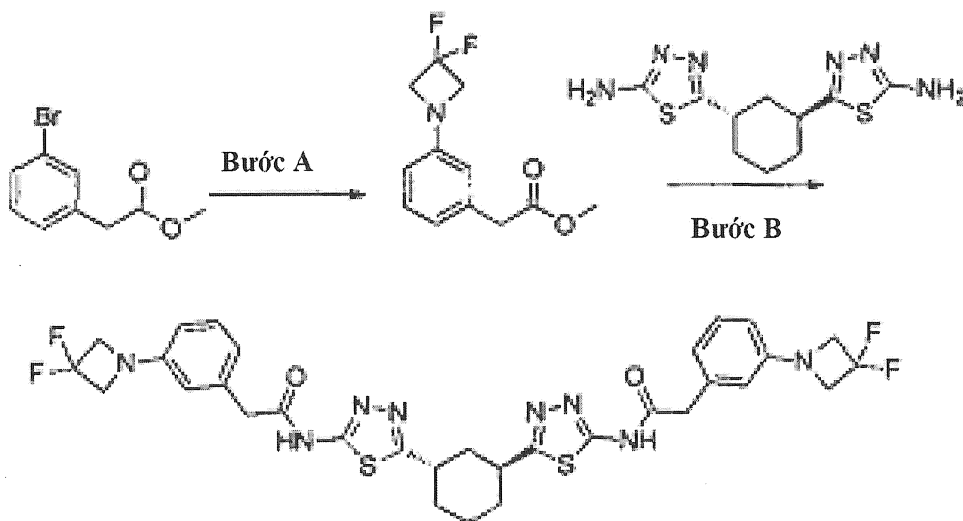
Quy trình giống như với Hợp chất 249

Bước A: metyl 2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat

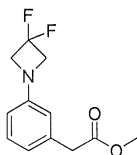
^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,50 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 12,1$ Hz, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,75 (s, 3H). LC-MS : m/z (M+H)=243,4

Bước B: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit) (268)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,70 (s, 2H), 7,59 (dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,34 (t, $J = 12,5$ Hz, 8H), 3,87 (s, 4H), 3,45 - 3,52 (m, 2H), 2,32 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=703,9

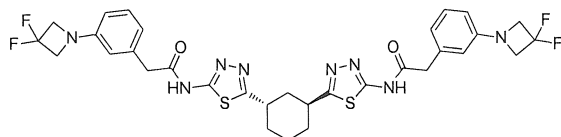
Hợp chất 269

Quy trình giống như với Hợp chất 249

Bước A: metyl 2-(3-(3,3-difloazetidin-1-yl)phenyl)axetat

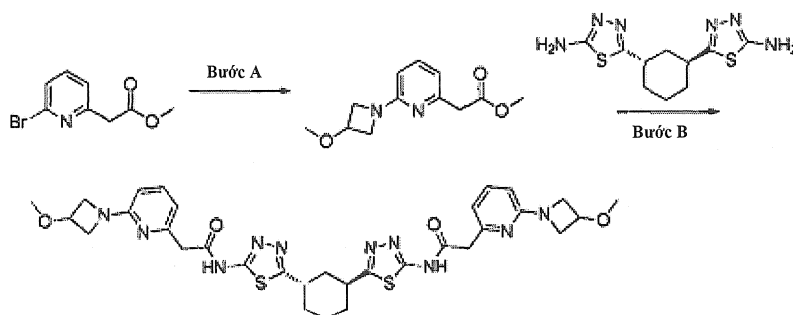
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 7,19 - 7,28 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (m, 2H), 4,26 (t, J = 11,8 Hz, 4H), 3,72(s, 3H), 3,61 (s, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=242,4

Bước B: **N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(3,3-difloxybutyl)phenyl)axetamit) (269)**



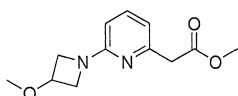
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,68 (s, 2H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,54 (s, 2H), 6,48 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 12,2 Hz, 8H), 3,73 (s, 4H), 3,48 (m, 2H), 2,29 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,88 - 1,99 (m, 2H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=701,9

Hợp chất 270



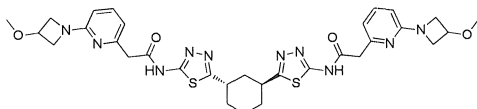
Quy trình giống như với Hợp chất 249

Bước A: metyl 2-(6-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat



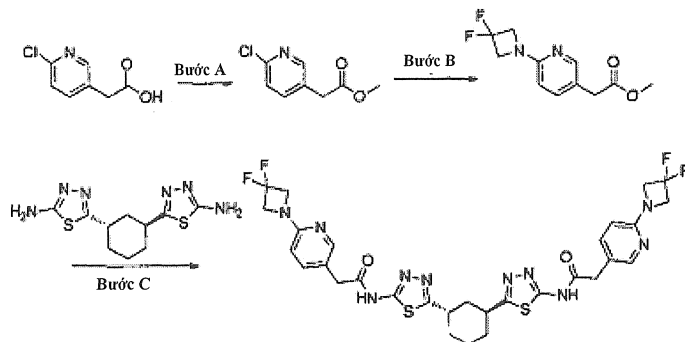
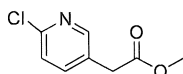
LC-MS : m/z ($M+H$)=237,2

Bước B: **N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(3-metoxiazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit) (270)**

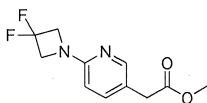


^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,69 (s, 2H), 7,49 (dd, J = 7,3,8,3 Hz 2H), 6,64 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,26 - 4,33 (m, 2H), 4,04 - 4,16 (m, 4H), 3,81 (s, 4H), 3,71 (dd, J = 8,9, 4,0 Hz, 4H), 3,44 - 3,54 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 2,32 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,91 - 2,00 (m, 2H), 1,78 - 1,90 (m, 2H), 1,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=691,8

Hợp chất 271

**Bước A: metyl 2-(6-clopyridin-3-yl)axetat**

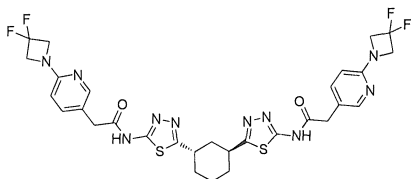
Bổ sung SOCl_2 (1,38g, 117 mmol) vào dung dịch chứa 2-(6-clopyridin-3-yl)axit axetic (2g, 117 mmol) trong metanol (40ml). Hỗn hợp phản ứng được cô sau hai giờ để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS : m/z (M+H)= 186,6

Bước B: metyl 2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetat

Bổ sung 3,0 ml dioxan vào bình phản ứng vi sóng kín chứa metyl 2-(6-clopyridin-3-yl)axetat (200mg, 1,08 mmol), 3,3-difloazetidin hydroclorua (154mg, 1,19 mmol), Xantphos (93mg, 0,162mmol), Cs_2CO_3 (1,054g, 3,23 mmol), và $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (99,0 mg, 0,11 mmol). Hỗn hợp phản ứng được chiếu vi sóng ở nhiệt độ 90 C trong thời gian 60,0 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng CH_2Cl_2 (20,0 ml). Dịch huyền phù được lọc, rửa bằng CH_2Cl_2 (3 x 10,0 ml), và dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc. Dịch lọc được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được hợp chất ở tiêu đề.

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,09 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,41 (t, $J = 12,0$ Hz, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (s, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 243,3

Bước C: N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)axetamit) (271)

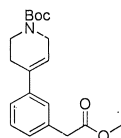


Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 13,72 (br s, 2H), 8,24 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 2H), 6,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,30 (t, $J = 12,1$ Hz, 8H), 3,94 (s, 4H), 3,55 - 3,63 (m, 2H), 2,50 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,96 - 2,01 (m, 2H), 1,73 - 1,82 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 703,8

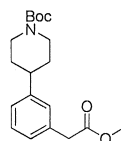
Hợp chất 272

Bước A: tert-butyl 4-(3-(2-metoxi-2-oxoetyl)phenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



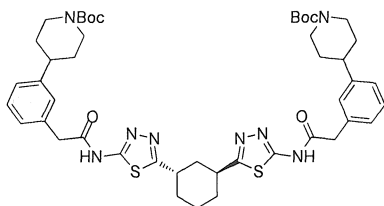
Dung dịch chứa metyl 2-(3-bromophenyl)axetat (288,9 mg, 1,26 mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (300 mg, 0,97 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (35,5 mg, 4,8% mmol) và K_2CO_3 (268,1 mg, 1,94 mmol) trong DMF (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ 90 độ trong bầu khí N_2 qua đêm. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được lọc bằng celite, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu sản phẩm mong muốn. LC-MS : m/z ($M+H$)=332,4

Bước B: tert-butyl 4-(3-(2-metoxi-2-oxoetyl)phenyl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 4-(3-(2-metoxi-2-oxoetyl)phenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (330 mg, 1,0 mmol) và Pd/C (30 mg) trong metanol (10 mL) được khuấy trong bầu khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu sản phẩm mong muốn cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS : m/z ($M+H$)=334,4

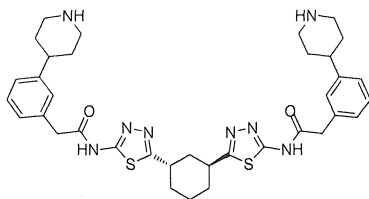
Bước C: tert-butyl 4,4'-(3,3'-(2,2'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(3,1-phenylen))dipiperidin-1-carboxylat



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

LC-MS : m/z (M+H)=886,1

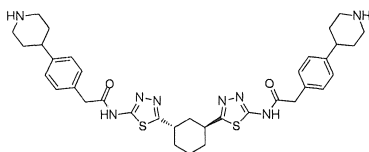
Bước D: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(piperidin-4-yl)phenyl)axetamit) (272)



Dung dịch chứa tert-butyl 4,4'-(3,3'-(2,2'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl)bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(3,1-phenylen))dipiperidin-1-carboxylat (15 mg, 0,01 mmol) trong HCl/MeOH (6 mL, 3 N) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tinh chế bằng phương pháp chuẩn.

¹H NMR (METANOL-d₄) δ: 12,66 (s, 2H), 8,46 (br s, 2H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,41 - 3,45 (m, 2H), 3,39 (d, J = 12,6 Hz, 4H), 3,02 (td, J = 13,0, 2,6 Hz, 4H), 2,75 - 2,84 (m, 2H), 2,19 - 2,35 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 6H), 1,73 - 1,85 (m, 6H), 1,54 - 1,67 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=686,0

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)axetamit) (290)

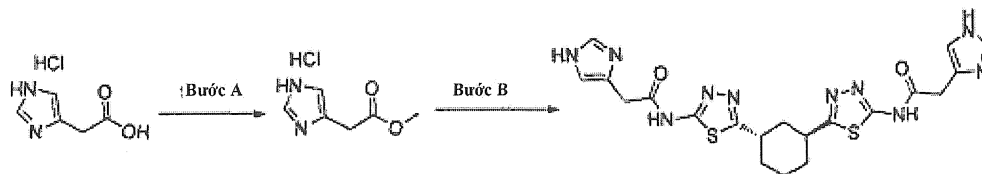


Quy trình giống như với **Hợp chất 272**

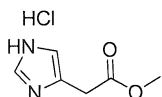
¹H NMR (METANOL-d₄) δ: 12,68 (s, 2H), 8,44 (br s, 2H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 3,70 (s, 4H), 3,41 - 3,46 (m, 2H), 3,39 (d, J = 12,6 Hz, 4H), 3,02 (td,

$J = 13,0, 2,6 \text{ Hz}, 4\text{H}), 2,75 - 2,84 \text{ (m, 2H)}, 2,19 - 2,36 \text{ (t, } J = 5,4 \text{ Hz, 2H)}, 1,90 - 2,00 \text{ (m, 6H)}, 1,73 - 1,85 \text{ (m, 6H)}, 1,55 - 1,68 \text{ (m, 2H)}$. LC-MS : $m/z \text{ (M+H)}=686,0$

Hợp chất 273

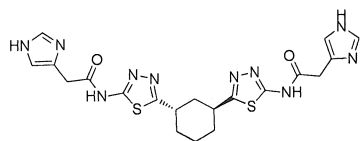


Bước A: metyl 2-(1H-imidazol-4-yl)axetat hydroclorua



Bổ sung SOCl_2 (145mg, 1,23 mmol) vào dung dịch chứa 2-(1H-imidazol-4-yl)axetic hydroclorua (200mg, 1,23 mmol) trong metanol (5ml). Hỗn hợp phản ứng được cô sau hai giờ để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS : $m/z \text{ (M+H)}=141,1$

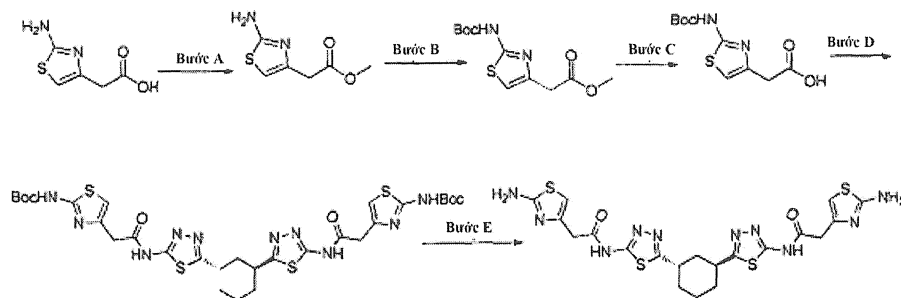
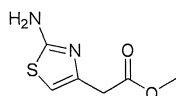
Bước B: N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(1H-imidazol-4-yl)axetamit) (273)



Dung dịch chứa 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (33 mg, 0,119mmol), metyl 2-(1H-imidazol-4-yl)axetat hydroclorua (50 mg, 0,357 mmol), và xesi cacbonat (300 mg, 1,19 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 ml) được làm nóng đến nhiệt độ 130°C trong thời gian 45 phút trong điều kiện vi sóng. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và được đổ vào nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (50 ml*3), lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô để thu được phần còn lại; phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

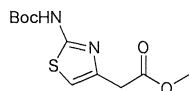
$^1\text{H NMR}$ (METANOL- d_4) δ : 8,20 (br s, 2H), 7,27 (br s, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,56 - 3,60 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,74 - 1,78 (m, 2H). LC-MS : $m/z \text{ (M+H)}=499,5$

Hợp chất 274

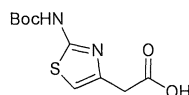
**Bước A: metyl 2-(2-aminothiazol-4-yl)axetat**

Quy trình giống như **Bước A** của **Hợp chất 273**.

LC-MS : m/z (M+H)= 173,2.

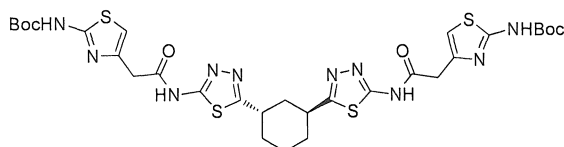
Bước B: metyl 2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)thiazol-4-yl)axetat

Dung dịch chứa di-tert-butyl dicacbonat (279 mg, 1,28 mmol) trong toluen (3 ml) được bổ sung vào bình chứa metyl 2-(2-aminothiazol-4-yl)axetat (200 mg, 1,16mmol), hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 85 °C trong thời gian 24h. LCMS cho thấy rằng sản phẩm mong muốn được phát hiện, hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS : m/z (M+H)= 273,3

Bước C: Axit 2-(2-(tert-butoxycarbonyl(metyl)amino)thiazol-4-yl)axetic

Dung dịch chứa metyl 2-(2-(tert-butoxycarbonyl(metyl)amino)thiazol-4-yl)axetat (360 mg, 1,258mmol), and LiOH.H₂O (106 mg, 2,52 mmol) trong THF:H₂O=6ml:3 ml được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS : m/z (M+H)= 259,3

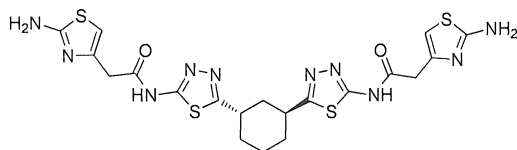
Bước D: tert-butyl 4,4'-(2,2'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl))bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(thiazol-4,2-diyl)bis(metylcarbamat)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 6,78 (s, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,54 (m, 2H), 2,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,73 - 1,75 (m, 2H), 1,55 (s, 18H). LC-MS : m/z (M+H)= 591,8. LC-MS : m/z (M+H)= 791,0

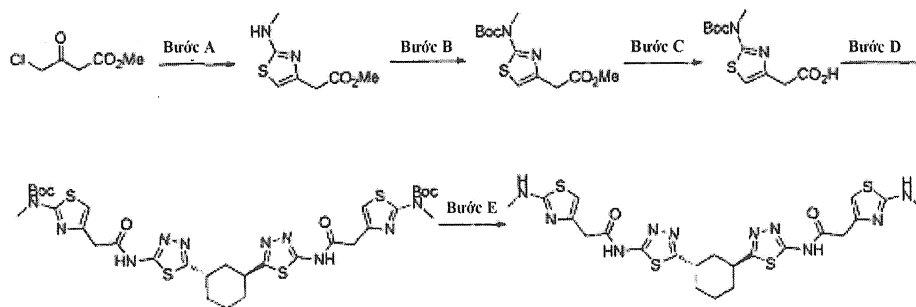
Bước E: **N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamit) (274)**



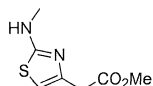
Quy trình giống như với **Bước C** của **Hợp chất 239**

^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 6,42 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,54 - 3,60 (m, 2H), 2,44 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,03 - 2,07 (m, 2H), 1,96 - 2,01 (m, 2H), 1,74 - 1,78 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 563,8

Hợp chất 275

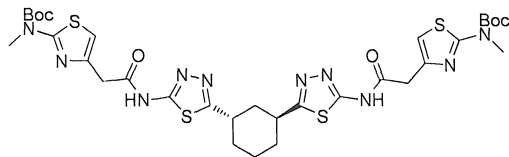


Bước A: metyl 2-(2-(metylamin)thiazol-4-yl)axetat



Hỗn hợp của metyl 4-clo-3-oxobutanoat (1g, 11,1 mmol) và 1-metylthiourea (1,72 g, 11,43 mmol) trong MeOH (5 mL) được làm nóng đến nhiệt độ 80 °C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội, ethanol làm bay hơi, và pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. The organic layers được làm khô trên magie sulfat và hỗn hợp phản ứng tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra metyl 2-(2-(metylamin)thiazol-4-yl)axetat. LC-MS : m/z (M+H)= 187,2

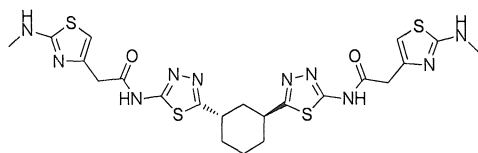
Bước B đến Bước D: **tert-butyl 4,4'-(2,2'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(azandiyl))bis(2-oxoetan-2,1-diyl))bis(thiazol-4,2-diyl)bis(metylcarbamat)**



Quy trình giống như với **Bước B** đến **Bước D** của **Hợp chất 274**

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 6,75 (s, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,53 - 3,55 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (s, 18H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 791,0

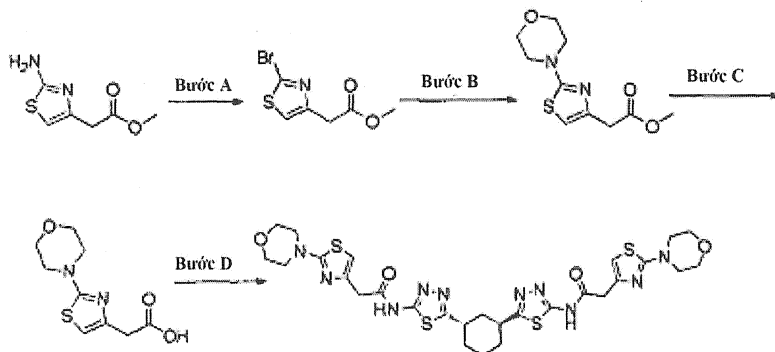
Bước E: **N,N' -(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-(methylamino)thiazol-4-yl)axetamit) (275)**



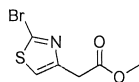
Quy trình giống như với **Bước E** của **Hợp chất 274**

^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 6,46 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,54 - 3,60 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,44 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,73 - 1,78 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$) = 591,8

Hợp chất 276



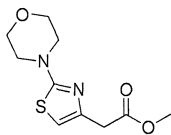
Bước A: methyl 2-(2-bromothiazol-4-yl)axetat



Methyl 2-(2-aminothiazol-4-yl)axetat (5g, 26,8mmol) được bổ sung vào trong bầu khí nitơ bổ sung vào dung dịch chứa đồng(II) bromua (6,77g, 30mmol) và f-butyl nitrit (4,79ml, 40mmol) trong axetonitril (20ml) ở nhiệt độ -20°C . Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian hai giờ. Sau đó pha loãng dung dịch này bằng dietyl ete và rửa bằng 25ml dung dịch axit clohydric; pha hữu cơ được chiết bằng 20ml dietyl

ete. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô và làm bay hơi đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất ở tiêu đề. LC-MS : m/z (M+H) = 235,9

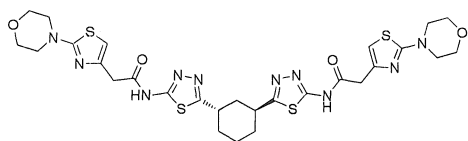
Bước B: metyl 2-(2-morpholinothiazol-4-yl)axetat



Quy trình giống như với **Bước A** của **Hợp chất 249**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 6,47 (s, 1H), 3,80 - 3,85 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 243,3.

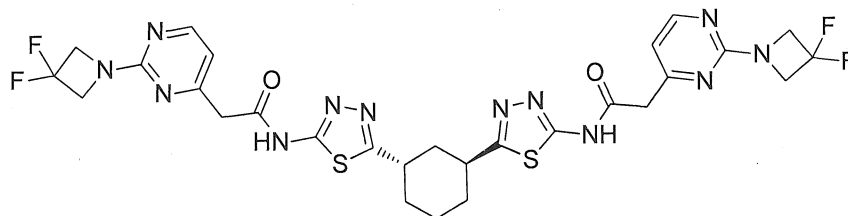
Bước C đến Bước D: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-morpholinothiazol-4-yl)axetamit)



Quy trình giống như với **Bước C đến Bước D** của **Hợp chất 274**

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 6,50 (s, 2H), 3,85 - 3,93 (m, 12H), 3,64 (m, 8H), 3,53 - 3,59 (m, 2H), 2,47 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,97 - 2,06 (m, 4H), 1,73 - 1,80 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 703,9

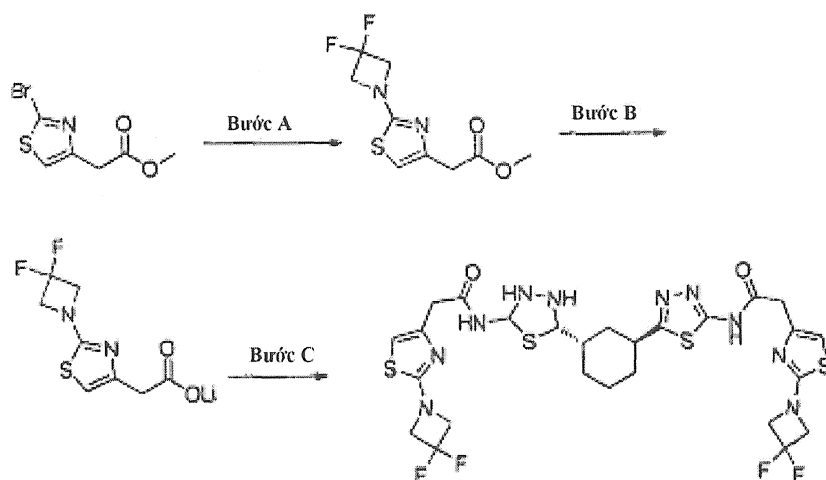
N,N'-(5,5'-((1R,3R)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)axetamit) (346)



Quy trình giống như với **Hợp chất 249**

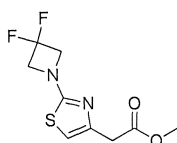
^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 8,38 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,61 (t, J = 12,0 Hz, 8H), 3,96 (s, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,49 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,94 - 2,11 (m, 4H), 1,72 - 1,82 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 705,7

Hợp chất 277



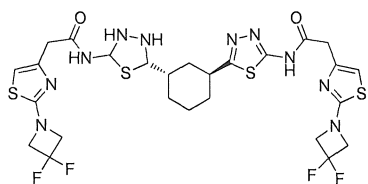
Quy trình giống như với **Hợp chất 276**

Bước A: metyl 2-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)thiazol-4-yl)axetat



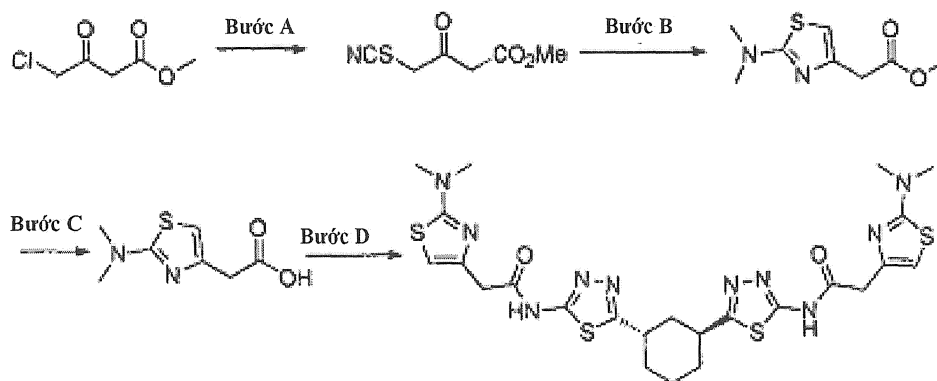
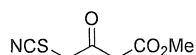
^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 6,53 (s, 1H), 4,42 (t, $J = 11,8$ Hz, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 249,3

Bước B đến Bước C: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)thiazol-4-yl)axetamit) (277)

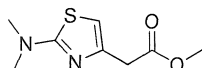


^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 6,57 (s, 2H), 4,50 (t, $J = 11,7$ Hz, 8H), 3,84 (s, 4H), 3,54 - 3,61 (m, 2H), 2,47 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,01 - 2,05 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,74 - 1,80 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 715,5.

Hợp chất 278

**Bước A: metyl 3-oxo-4-thioxyanatobutanoat**

Dung dịch chứa metyl 4-clo-3-oxobutanoat (10g, 66 mmol) trong toluen (100 ml) được bổ sung vào bình chứa KSCN(9,6g, 99mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24h. LCMS cho thấy rằng sản phẩm mong muốn được phát hiện, hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS : m/z (M+H)= 174.3

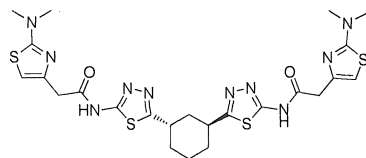
Bước B: metyl 2-(2-(dimethylamino)thiazol-4-yl)axetat

Dung dịch chứa metyl 3-oxo-4-thioxycyanatobutanoat (350mg, 2,02 mmol) trong THF (4 ml) được bổ sung vào bình chứa dimethylamin trong THF (2M;1,01ml,2,02mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3h. LCMS cho thấy rằng sản phẩm mong muốn được phát hiện, hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại, phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 6,36 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,13 (s, 6H).

LC-MS : m/z (M+H)= 201,3

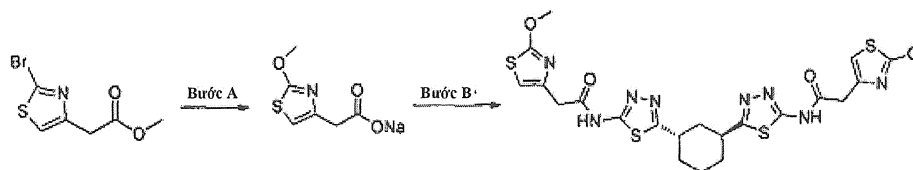
Bước C đến Bước D: N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-(dimethylamino)thiazol-4-yl)axetamit) (278)



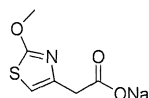
Quy trình giống như với **Bước C đến Bước D** của **Hợp chất 268**

^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 6,51 (s, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,54 - 3,61 (m, 2H), 3,11 (s, 12H), 2,44 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,04 - 2,07 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,74 - 1,79 (m, 2H). LC-MS: m/z ($M+H$)= 619,9

Hợp chất 279

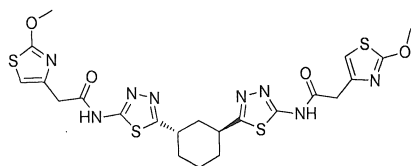


Bước A: natri 2-(2-metoxithiazol-4-yl)axetat



Dung dịch chứa methyl 2-(2-bromothiazol-4-yl)axetat (80 mg, 0,34mmol), và natri metanolat (300 mg) trong MeOH được khuấy ở nhiệt độ $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 4,04 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H), 3,37 (s, 1H). LC-MS : m/z ($M+H$)=174,2

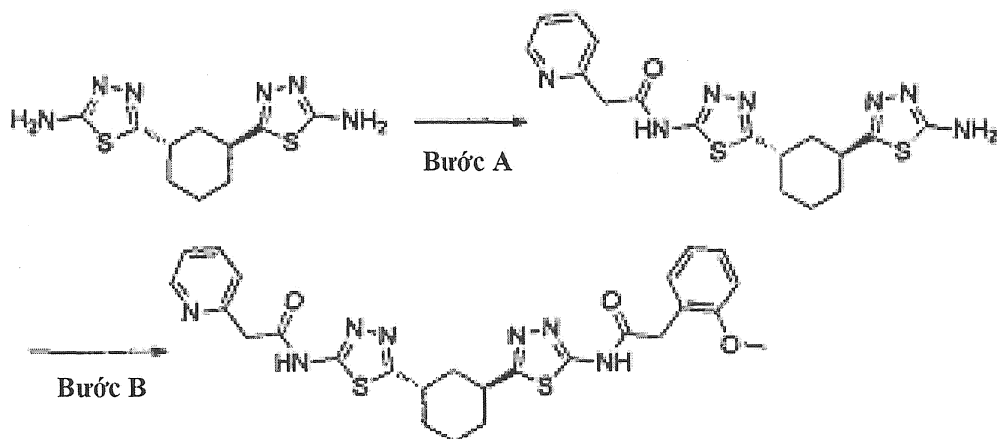
Bước B: N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-metoxithiazol-4-yl)axetamit) (279)



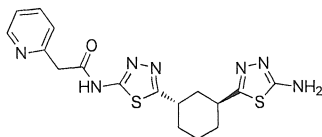
Dung dịch chứa 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (10 mg, 0,04mmol), natri 2-(2-metoxithiazol-4-yl)axetat (28 mg, 0,14 mmol), HATU (83 mg, 0,22 mmol), và DIPEA (30 mg, 0,234mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được làm nóng đến nhiệt độ $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ qua đêm. Hỗn hợp được đổ vào nước (20 ml), chất kết tủa được lọc để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 6,95 - 7,19 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 4,16 - 4,20 (m, 6H), 3,84 (s, 4H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 2,48 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,96 - 2,00 (m, 2H), 1,74 - 1,80 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 593,6

Hợp chất 79



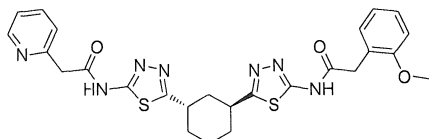
Bước A: N-(5-((1S,3S)-3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)axetamit



Hỗn hợp của metyl 2-(pyridin-2-yl)axetat (107,0 mg, 0,71 mmol), 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (200 mg, 0,71 mmol), xesi cacbonat (762,7 mg, 1,42 mmol) trong DMF (6 mL) được làm nóng đến nhiệt độ 130 °C trong bầu khí nitơ và vi sóng trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất mong muốn.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,72 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,85 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 6,9, 5,7, 1,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,22 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,76 – 1,91 (m, 4H), 1,60 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H) = 402,2

Bước B: 2-(2-metoxyphenyl)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(pyridin-2-yl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)axetamit (79)

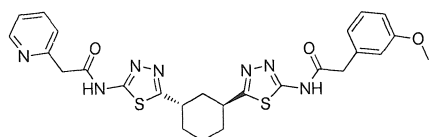


Dung dịch chứa N-(5-((1S,3S)-3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)axetamit (50 mg, 0,12 mmol), axit 2-(2-metoxyphenyl) axetic (31,0 mg, 0,19 mmol), HATU (71,0 mg, 0,19 mmol), và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (29,0 mg, 0,22 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 50 độ qua

đêm. Hỗn hợp được đổ vào nước (10 ml), chất kết tủa được lọc để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 8,52 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,85 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 6,9, 5,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,86 - 7,05 (m, 2H), 4,62 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,53 - 3,64 (m, 2H), 2,44 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,91 - 2,11 (m, 4H), 1,72 - 1,81 (m, 2H). LC-MS : m/z ($\text{M}+\text{H}$) = 550,7

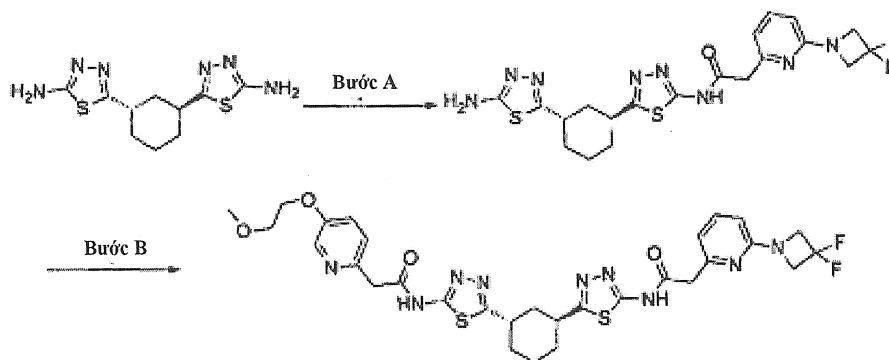
2-(3-metoxyphenyl)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(pyridin-2-yl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)axetamit (81)



Quy trình giống như với **Hợp chất 279**

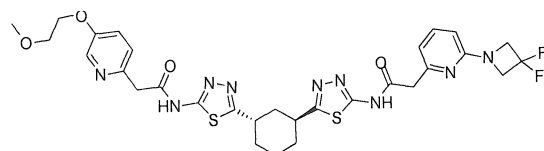
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,74 (s, 1H), 12,70 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,67 - 7,87 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,24 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : m/z ($\text{M}+\text{H}$)=550,7

Hợp chất 280



Quy trình giống như với **Hợp chất 79**

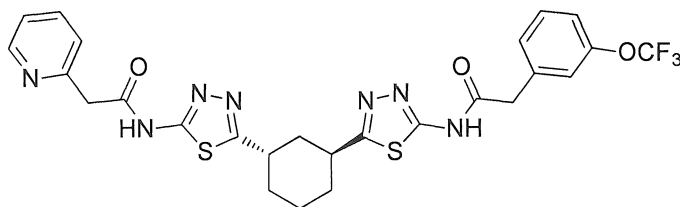
Bước B: 2-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(5-(2-methoxyethoxy)pyridin-2-yl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)axetamit (280)



^1H NMR (METANOL- d_4) δ : 8,23 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,54 - 7,70 (m, 1H), 7,30 - 7,54 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 12,2$ Hz, 4H), 4,20 - 4,25 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,73 - 3,82 (m, 2H), 3,52 - 3,61 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,45 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,03 - 2,13 (m, 2H), 1,91 - 2,03 (m, 2H), 1,70 - 1,82 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=687,0

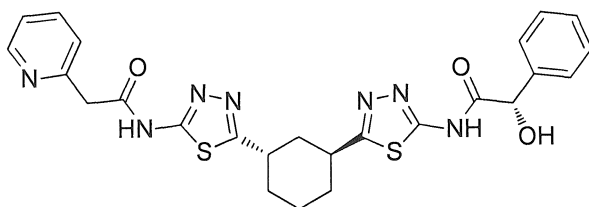
Hợp chất 364, 376, 366, 367, 365, 372, và 374 được điều chế theo cách tương tự với Hợp chất 81:

2-(pyridin-2-yl)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-(triflometoxy)phenyl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xcyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)axetamit (364)



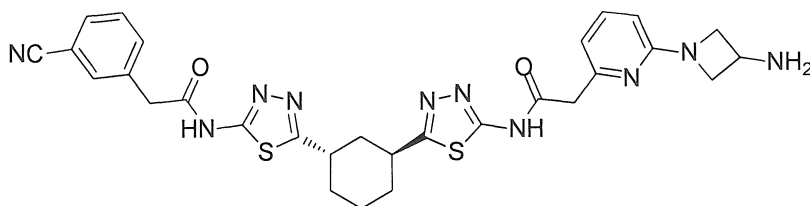
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 13,74 (br s, 1H), 8,62 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,20 - 7,48 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,52 - 3,68 (m, 2H), 2,40 - 2,57 (m, 2H), 1,93 - 2,15 (m, 4H), 1,72 - 1,84 (m, 2H) ; LC-MS : m/z ($M+H$)= 604,5

(S)-2-hydroxy-2-phenyl-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(pyridin-2-yl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xcyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)axetamit (376)



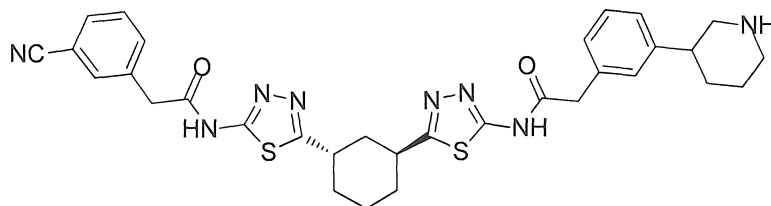
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 8,63 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,21 - 7,39 (m, 5H), 5,56 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,51 - 3,65 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,95 - 2,11 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65 - 1,76 (m, 2H) ; LC-MS : m/z ($M+H$)= 536,3

2-(6-(3-aminoazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-cyanophenyl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xcyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)axetamit (366)



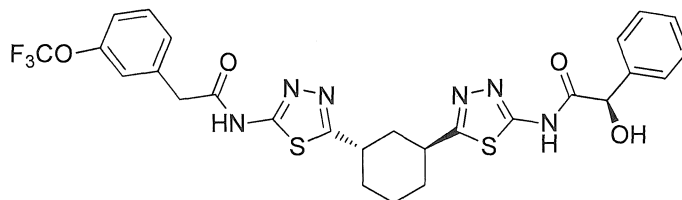
^1H NMR ($\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,68 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 5H), 3,86 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,00-1,95 (m, 4H), 1,74 (m, 2H). LC-MS : m/z ($\text{M}+\text{H}$)=615,7

2-(3-cyanophenyl)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-(piperidin-3-yl)phenyl)acetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamit (367)



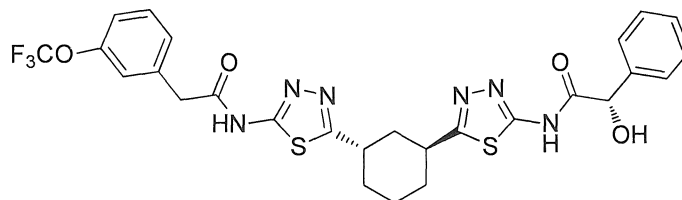
^1H NMR ($\text{METANOL-}d_4$) δ : 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,67 - 2,93 (m, 3H), 2,28 - 2,51 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 2H). LC-MS : m/z ($\text{M}+\text{H}$)=627,2

(R)-2-hydroxy-2-phenyl-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamit (365)



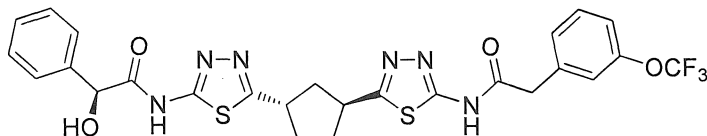
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,62 (l, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 2H). LC-MS : m/z ($\text{M}+\text{H}$)=619,2

(S)-2-hydroxy-2-phenyl-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamit (372)



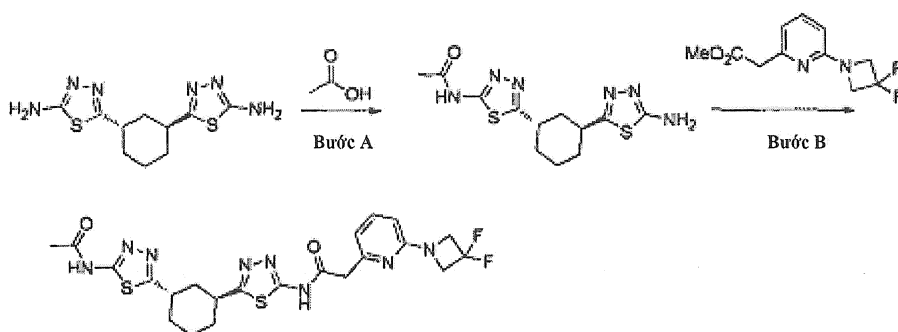
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,62 (l, 2H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,36 - 7,24 (m, 6H), 5,32 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 2H). LC-MS : m/z ($\text{M}+\text{H}$)=619,2

(S)-2-hydroxy-2-phenyl-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclopentyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamit (374)

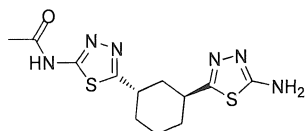


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,44 -7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 4H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 605,2

Hợp chất 281

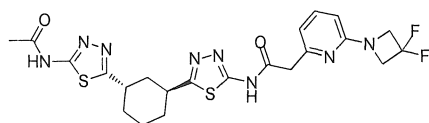


Bước A: N-(5-((1S,3S)-3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamit



Dung dịch chứa 5,5'-((1S,3S)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (200 mg, 0,71 mmol), axit axetic (42,5 mg, 0,71 mmol), HATU (260,0 mg, 0,71 mmol), và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (110,0 mg, 0,85 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp làm bay hơi trong chân không đến khi khô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra hợp chất mong muốn. LC-MS : m/z ($M+H$)=325,4

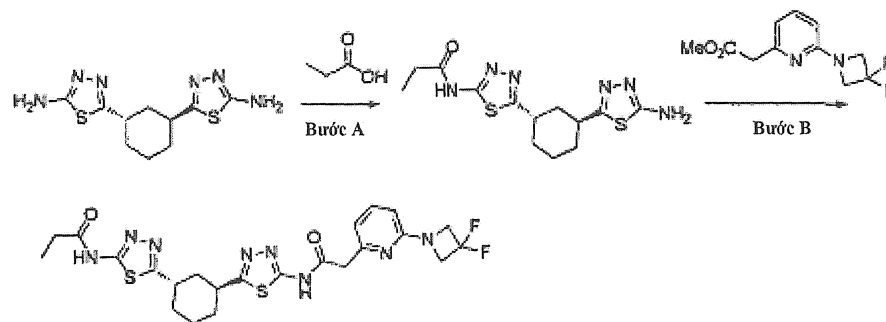
Bước B: N-(5-((1S,3S)-3-(5-axetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(6-(3,3-difloazetidín-1-yl)pyridín-2-yl)axetamit (281)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

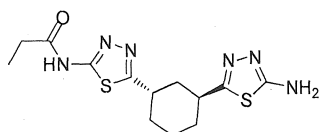
^1H NMR (CLOROFORM- d) δ : 12,61 (br s, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 11,6 Hz, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,17 - 2,36 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,34 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=535,7

Hợp chất 282



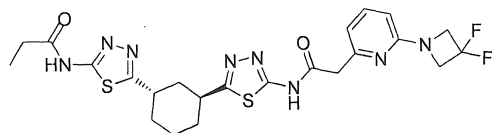
Quy trình giống như với Hợp chất 281

Bước A: N-(5-((1S,3S)-3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)propionamit



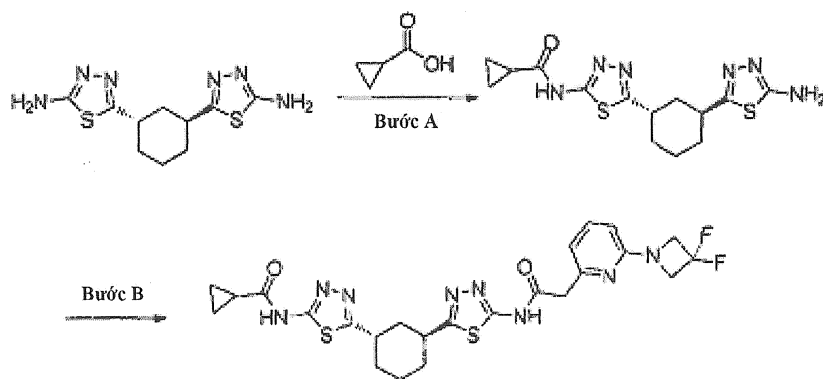
LC-MS : m/z (M+H)=339,5

Bước B: N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)propionamit (282)



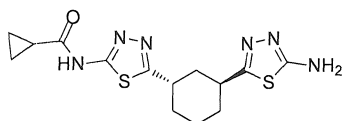
^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,69 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 7,3,8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 12,5 Hz, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,44 - 2,49 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,90 - 2,01 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,57 - 1,66 (m, 2H), 1,05 - 1,14 (t, 3H). LC-MS : m/z (M+H)=549,7

Hợp chất 283



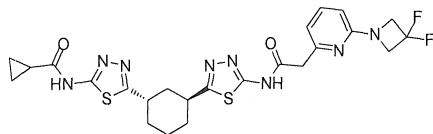
Quy trình giống như với Hợp chất 281

Bước A: N-(5-((1S,3S)-3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamidit



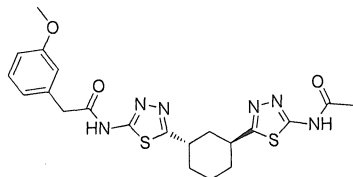
LC-MS : m/z (M+H)=351,4

Bước B: N-(5-((1S,3S)-3-(5-axetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit (283)



^1H NMR (CLOROFORM-d) δ : 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 11,7 Hz, 4H), 3,99 (br s, 2H), 3,49 - 3,69 (m, 2H), 2,38 - 2,55 (m, 2H), 2,29 - 2,38 (m, 1H), 1,90 - 2,12 (m, 4H), 1,64 - 1,84 (m, 2H), 1,17 - 1,23 (m, 2H), 1,05 - 1,13 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=561,6

N-(5-((1S,3S)-3-(5-axetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(3-metoxiphenyl)axetamit (90)

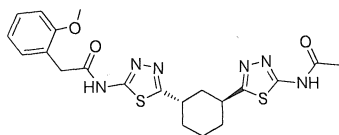


Dung dịch chứa 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (50 mg, 0,18 mmol), axit axetic (1đương lượng), HATU (202 mg, 0,53 mmol), và DIPEA (73 mg, 0,57 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 ml) được làm nóng đến nhiệt độ 50 °C trong thời gian 2h, sau đó 3-metoxi-2-phenylaxit axetic được bổ sung vào. Hỗn hợp được làm nóng at

50 °C qua đêm và sau đó đổ vào nước (20 ml), chất kết tủa được lọc để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,22 (s, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 2H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,47 - 2,50 (m, 5H), 2,02 - 2,09 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,79 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 473,6

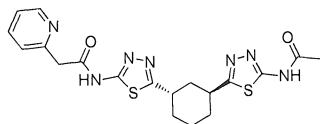
N-(5-((1S,3S)-3-(5-axetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xcyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(2-metoxyphenyl)axetamit (94)



Quy trình giống như với **Hợp chất 90**

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,29 - 7,37 (m, 2H), 6,95 - 7,03 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,53 - 3,61 (m, 2H), 2,46 (m, 5H), 1,95 - 2,06 (m, 4H), 1,74 - 1,79 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 473,6

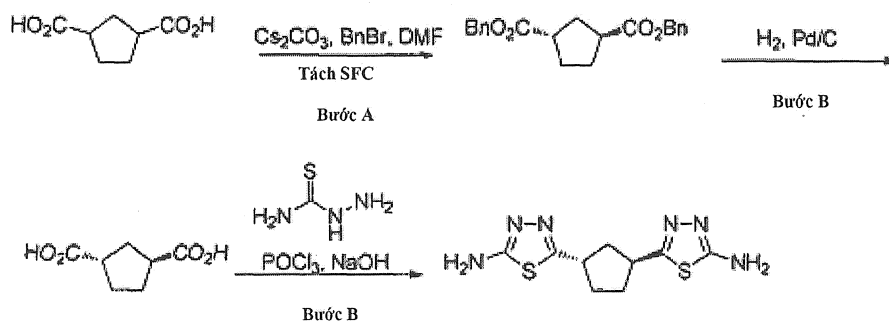
N-(5-((1S,3S)-3-(5-axetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xcyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(pyridin-2-yl)axetamit (93)



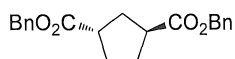
Quy trình giống như với **Hợp chất 90**

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,67 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,78 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,55 - 3,64 (m, 2H), 2,47 (m, 5H), 1,95 - 2,08 (m, 4H), 1,78 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 444,6

5,5'-((1S,3S)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin)



Bước A: (S,S)- dibenzyl xyclopentyl 1,3-dicarboxylat

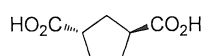


Bổ sung BnBr (4,36 g, 25,5 mmol) vào hỗn hợp của *cis* và *trans*- xyclopentyl 1,3-dicarboxylic acid (1,58 g, 10,0 mmol), Cs₂CO₃ (8,28 g, 25,5 mmol) trong DMF (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bầu khí nitơ trong thời gian 3 giờ. Phần còn lại được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa dung dịch hữu cơ gom lại bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp chuẩn để tạo ra *trans*-dibenzyl xyclopentyl 1,3-dicarboxylat.

Tách SFC không đối xứng: *cis*- và *trans*-dibenzyl xyclopentyl 1,3-dicarboxylat được tách bằng SFC không đối xứng để tạo ra (*S,S*)- dibenzyl xyclohexyl 1,3-dicarboxylat.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 7,43 – 7,34 (m, 10 H), 5,15 (s, 4H), 2,99 – 3,06 (m, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,90 (m, 2H). LC-MS : *m/z* 171,2 (M-H)⁻. LC-MS : *m/z* (M+H) = 423,6

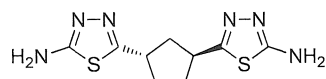
Bước B: Axit <1(*S,S*)- xyclopentyl 1,3-dicarboxylic </19587



Bổ sung Pd 10% trên carbon (0,05 g) vào dung dịch chứa 0,5 g (*S,S*)- dibenzyl xyclopentyl 1,3-dicarboxylat trong 10 mL MeOH. Dịch huyền phù được bằng hydro và khuấy trong thời gian 20 phút. Sau đó được lọc và cô để thu được hợp chất mong muốn. Cấu hình được xác nhận bằng cách so sánh sự quay quang của sản phẩm với trị số chuẩn.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 12,12 (br s, 2H), 2,71 - 2,82 (m, 2H), 1,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,87 - 1,94 (m, 2H), 1,64 - 1,76 (m, 2H). LC-MS : *m/z* 157,2 (M-H)⁻. [*a*]_D²⁰ = +32,8, *c* = 5,0, H₂O [được thông báo: [*a*]_D²⁰ = +32,5, được thông báo trong tài liệu *Aust. J. Chem.*; 1979, 32, 2517].

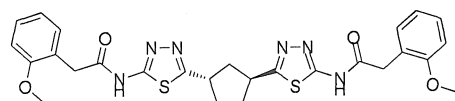
Bước C: 5,5'-((1*S*,3*S*)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin)



Hợp chất này được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với hợp chất 5,5'-((1*S*,3*S*)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7,06 (s, 4H), 3,49 - 3,55 (m, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,14 - 2,20 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 2H). LC-MS : *m/z* 269,3 (M+H)

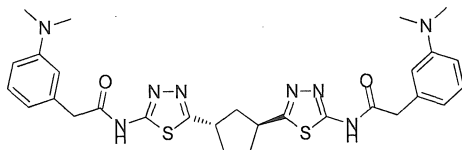
***N,N'*-(5,5'-((1*S*,3*S*)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(2-metoxyphenyl)axetamit) (284)**



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,14 - 7,32 (m, 4H), 6,85 - 7,03 (m, 4H), 3,54 - 3,83 (m, 12H), 2,39 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,99 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 565,5

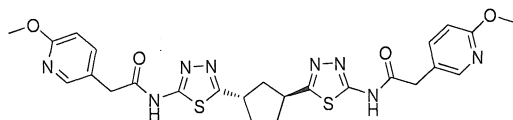
N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(3-(dimethylamino)phenyl)axetamit) (285)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6): 12,66 (br s, 2H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,61 (t, J = 6,0 Hz, 4H), 3,72 - 3,82 (m, 6H), 2,88 (s, 12H), 2,38 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,93 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 591,5

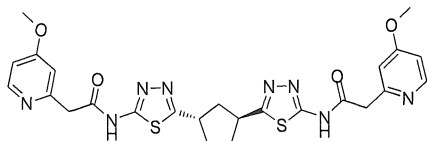
N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-metoxypyridin-3-yl)axetamit) (286)



Quy trình giống như với **Hợp chất 37**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,71 (s, 2H), 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,77 (s, 4H), 3,74 (m, 2H), 2,38 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,24 - 2,34 (m, 2H), 1,89 - 2,02 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=567,8

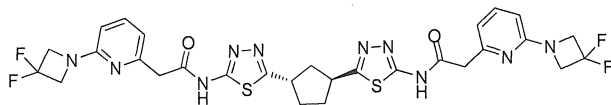
N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(5-metoxypyridin-2-yl)axetamit) (287)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,61 (s, 2H), 8,27 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,78 (s, 4H), 3,61 - 3,69 (m, 2H), 2,31 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,21 - 2,28 (m, 2H), 1,88 - 1,96 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=567,9

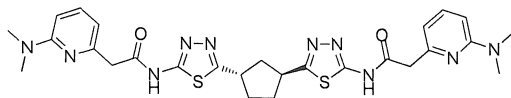
N,N'-((5,5'-((1S,3S)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit) (288)



Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,67 (s, 2H), 7,59 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,34 (t, $J = 12,5$ Hz, 8H), 3,86 (s, 4H), 3,74 - 3,79 (m, 2H), 2,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 1,89 - 2,02 (m, 2H). LC-MS: m/z (M+H)=689,8

N,N'-(5,5'-((1S,3S)-xyclopentan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-5,2-diyl))bis(2-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)axetamit) (289)

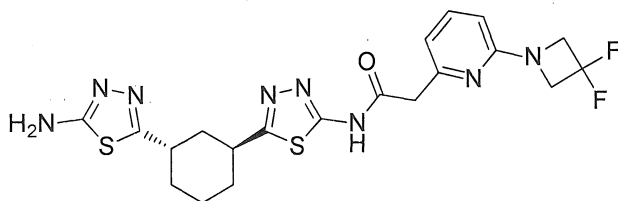


Quy trình giống như với **Bước B** của **Hợp chất 84**

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,67 (s, 2H), 7,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,55 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,49 (m, 2H), 2,98 (s, 12H), 2,38 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,22 - 2,33 (m, 2H), 1,85 - 2,01 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)=593,9

Hợp chất 386

Bước A: N-(5-((1S,3S)-3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit

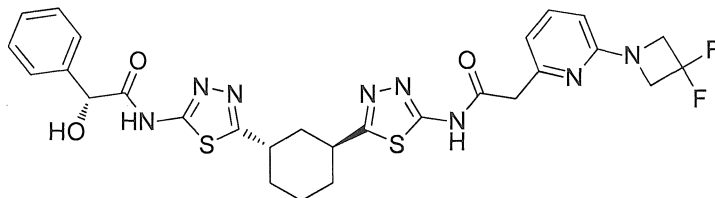


Bổ sung từng giọt metyl 2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetat (0,6 g, 2,5 mmol) trong 5 mL DMF vào dung dịch chứa 5,5'-((1S,3S)-xyclohexan-1,3-diyl)bis(1,3,4-thiadiazol-2-amin) (1 g, 3,5 mmol) và tBuOK (392mg, 3,5 mmol) trong 15 mL DMF. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ và làm nguội bằng dung

dịch NaHCO₃ bão hòa. Sản phẩm thu được được tinh chế trong các điều kiện chuẩn để thu được hợp chất ở tiêu đề.

LC-MS : m/z (M+H)= 493,2

Bước B: (R)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-hydroxy-2-phenylaxetamit

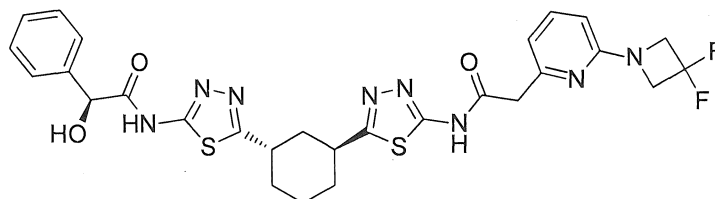


Dung dịch chứa axit R-mendelic (155 mg, 1 mmol), HBTU (380 mg, 1 mmol), N-(5-((1S,3S)-3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamit (50 mg, 0,1 mmol) và DMAP (12 mg, 0,1 mmol) trong 2 mL CH₂Cl₂ được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm nguội bằng H₂O, chiết bằng CH₂Cl₂, và cô và tinh chế bằng phương pháp chuẩn để thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7,61 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,38 (t, J = 12,2 Hz, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,44 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,11 – 1,93 (m, 4H), 1,81 – 1,74 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 627,2

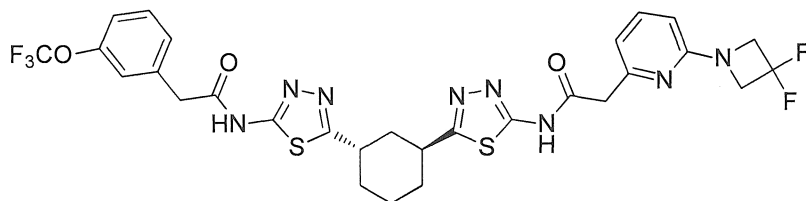
Hợp chất 387, 388, 349, 389, 375, 390, 377, và 378, được điều chế theo cách tương tự như **Hợp chất 386**:

(S)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-hydroxy-2-phenylaxetamit (387)



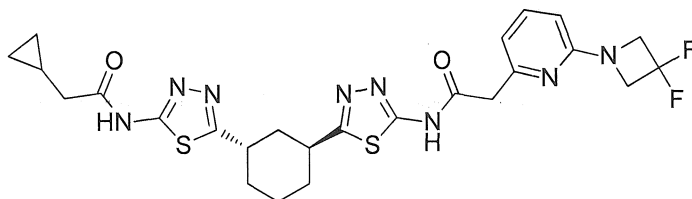
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7,62 – 7,58 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,38 (t, J = 12,2 Hz, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,44 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 4H), 1,82 – 1,71 (m, 2H). LC-MS : m/z (M+H)= 627,2

2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xcyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)axetamit (388)



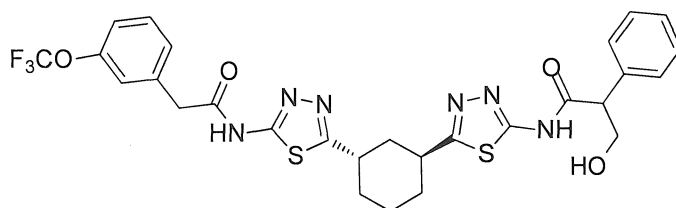
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,54 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 11,8$ Hz, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,59 – 2,41 (m, 2H), 2,11 – 1,91 (m, 4H), 1,79 (s, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 695,2

2-ycyclopropyl-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(6-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xcyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)axetamit (349)



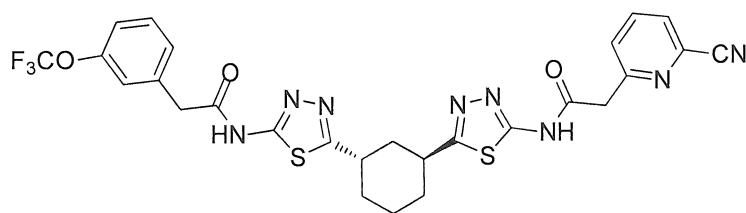
^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ : 7,74 (dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,77 (t, $J = 11,8$ Hz, 4H, 4H), 4,28 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,60 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 5H), 1,77 (m, 2H), 0,59 - 0,70 (m, 2H), 0,34 (q, $J = 4,9$ Hz, 2H); LC-MS : m/z ($M+H$)= 575,4

3-hydroxy-2-phenyl-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xcyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanamit (389)



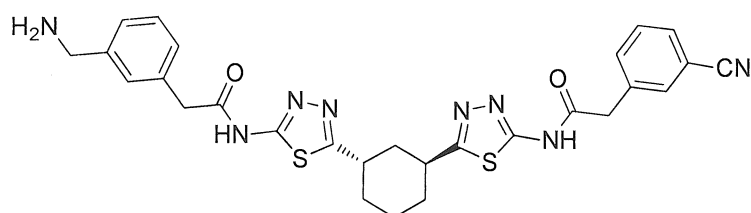
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,44 - 7,51 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 6H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 3,99 - 4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=633,5

2-(6-xyanopyridin-2-yl)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)axetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xcyclohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)axetamit (375)



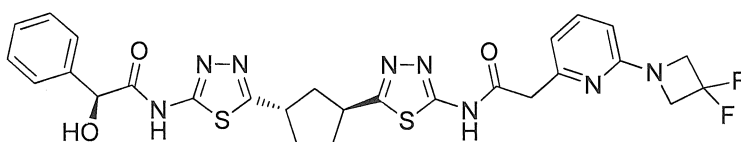
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,49 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,71-1,95 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)=629,2

2-(3-(aminomethyl)phenyl)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(3-cyanophenyl)acetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylohexyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamide (390)



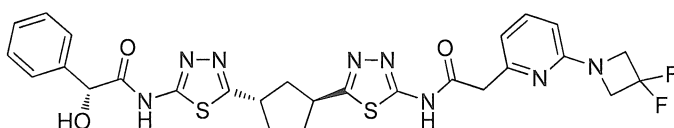
^1H NMR (CDCl_3 -d) δ : 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 - 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,77 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 573,3

(S)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)acetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylopentyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-hydroxy-2-phenylacetamide (377)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,60 – 7,50 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 6,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,53 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 2,62 – 2,46 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 2H). LC-MS : m/z ($M+H$)= 613,2

(R)-N-(5-((1S,3S)-3-(5-(2-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)pyridin-2-yl)acetamido)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)xylopentyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-hydroxy-2-phenylacetamide (378)

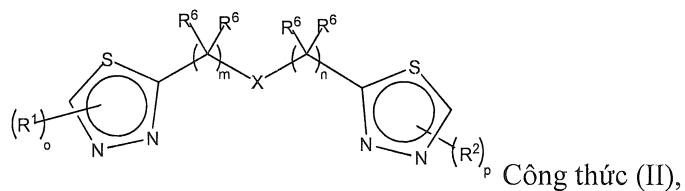


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,55 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 6,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,84 – 3,72 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 3H), 2,08 (m, 2H). LC-MS : m/z ($\text{M}+\text{H}$) = 613,2

Mặc dù đã mô tả các khía cạnh của một vài phương án như vậy, cần phải hiểu rằng các thay thế, cải biến, và cải tiến khác nhau sẽ dễ dàng nảy ra với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các thay thế, cải biến, và cải tiến này được dự tính là một phần của bản mô tả này. Do đó, phần mô tả và các hình vẽ trên đây chỉ là ví dụ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (II) hoặc muối được dùng của nó:



trong đó:

X là C₃-C₇ xycloalkylen;

mỗi R¹ và R² độc lập là -NH₂, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴ hoặc -N(R³)-C(O)-SR⁴;

mỗi R³ độc lập là hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc aryl;

mỗi R⁴ độc lập là C₁₋₆ alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycylalkyl, hoặc heteroxycyl, mỗi trong số đó được thế bằng 0 đến 3 R⁵;

mỗi R⁵ độc lập là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -O-C₁₋₆ alkylenC₁₋₆ alkoxy, -O-heteroxycyl, C₁₋₆ thioalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycyl, xyano, halo, oxo, -OH, -OCF₃, -OCHF₂, -SO₂-C₁₋₆ alkyl, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ alkyl, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-C₁₋₆ alkyl, -S(O)₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂ hoặc -C₁₋₆ alkylen-N(R⁷)₂, trong đó alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -O-C₁₋₆ alkylenC₁₋₆ alkoxy, -O-heteroxycyl, C₁₋₆ thioalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₇ xycloalkyl, C₃₋₇ xycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heteroxycylalkyl, heteroxycyl, -SO₂-C₁₋₆ alkyl, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ alkyl, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-C₁₋₆ alkyl, -S(O)₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, hoặc -C₁₋₆ alkylen-N(R⁷)₂ này tùy ý được thế bằng 0 đến 3 R⁸; hoặc hai gốc R⁵ liền kề, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxycyl;

mỗi R⁶ độc lập là hydro, flo, C₁₋₆ alkyl, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, hoặc C₁₋₆ alkoxy;

mỗi R⁷ độc lập là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

mỗi R⁸ độc lập là halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, -OH, -N(R⁷)₂, hoặc C₁₋₆ alkoxy, -O-C₁₋₆ alkylenC₁₋₆ alkoxy, CN, NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ alkyl, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-C₁₋₆ alkyl, hoặc -S(O)₂N(R⁷)₂;

m là 0, 1, hoặc 2;

n là 0, 1, hoặc 2;

o là 1; và

p là 1; và trong đó

"alkyl" là nói đến mạch hydrocacbon no có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ;

"aryl" là nói đến phenyl, naphtyl hoặc anthraxenyl;

"heteroaryl" là nói đến hệ vòng thơm có 5 đến 14 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng nếu là một vòng, 1 đến 6 nguyên tử khác loại trên vòng nếu là hai vòng, hoặc 1 đến 9 nguyên tử khác loại trên vòng nếu là ba vòng, các nguyên tử khác loại trên vòng này độc lập được chọn từ O, N, và S;

"aralkyl" là nói đến gốc C_1 - C_{12} alkyl trong đó nguyên tử alkyl hydro được thay thế bằng nhóm aryl;

"heteroaralkyl" là nói đến gốc C_1 - C_{12} alkyl trong đó nguyên tử alkyl hydro được thay thế bằng nhóm heteroaryl;

"xycloalkyl" là nói đến các nhóm hydrocacbon không thơm một vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc nhiều vòng có từ 3 đến 12 cacbon.

"xycloalkylalkyl" là nói đến nhóm C_1 - C_{12} alkyl trong đó nguyên tử alkyl hydro được thay thế bằng nhóm xycloalkyl;

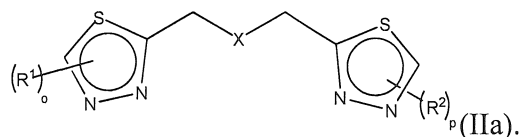
"heteroxyclylalkyl" là nói đến nhóm C_1 - C_{12} alkyl trong đó nguyên tử alkyl hydro được thay thế bằng nhóm dị vòng; và

"heteroxyclyl" là nói đến cấu trúc vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh, các cấu trúc vòng này bao gồm một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, N và S; với điều kiện là (1) nếu X là xyclopropyl không được thế, thì cả R^1 và R^2 đều không phải là $-NH_2$ hoặc $-NH-C(O)$ -phenyl; (2) nếu X là xyclobutyl không được thế; và m và n đều là 1, thì cả R^1 và R^2 đều không phải là $-NH-C(O)$ -benzyl.

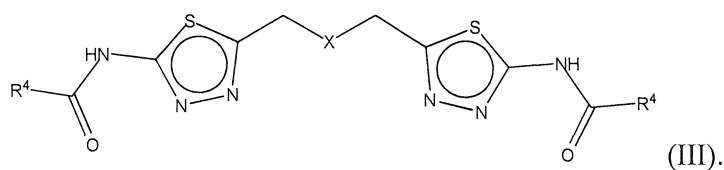
2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó m là 0 và n là 0.
3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó n là 1 và m là 1.
4. Hợp chất theo điểm 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^6 là hydro.
5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 là giống nhau.
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 là khác nhau.

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 và R^2 là $-N(R^3)-C(O)-R^4$ trong đó mỗi R^3 là hydro và mỗi R^4 độc lập là aralkyl hoặc heteroaralkyl, mỗi trong số đó được thế bằng 0 đến 3 R^5 .

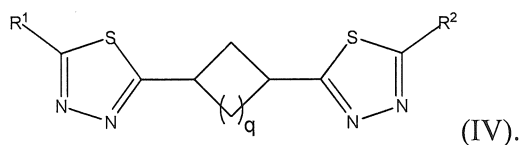
8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IIa):



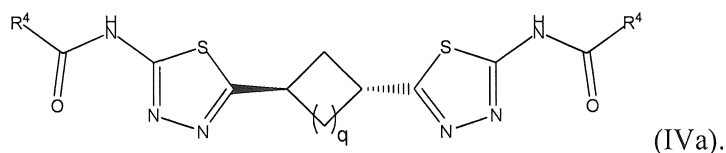
9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (III):



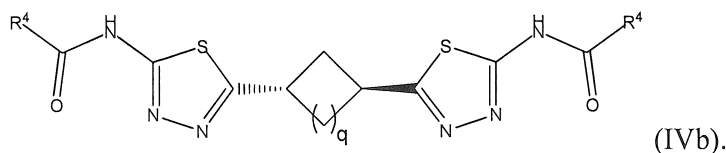
10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IV) và q là 0, 1, 2, 3, hoặc 4:



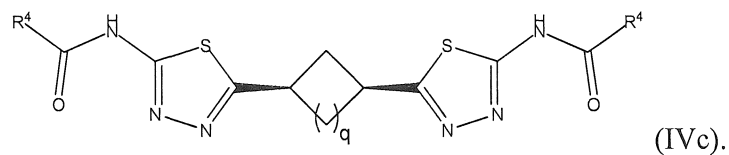
11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IVa) và q là 0, 1, 2, 3, hoặc 4:



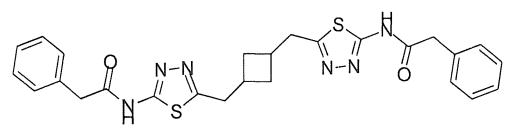
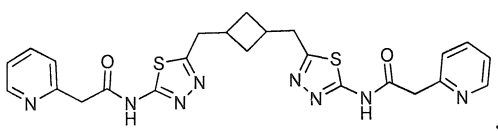
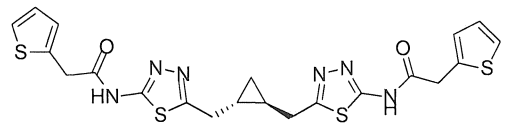
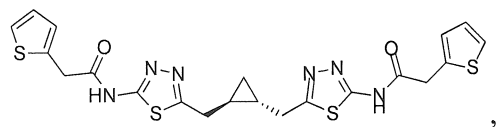
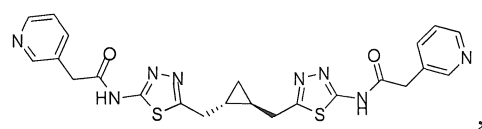
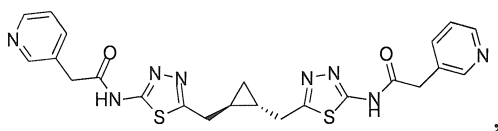
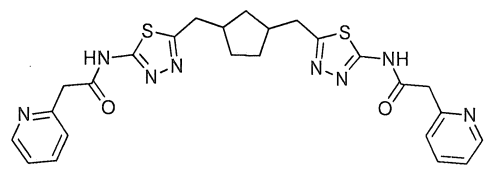
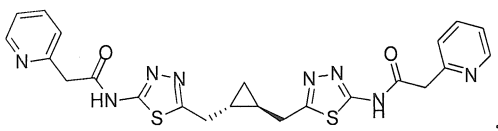
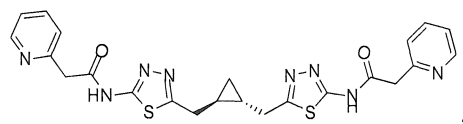
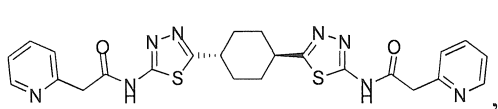
12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IVb) và q là 0, 1, 2, 3, hoặc 4:

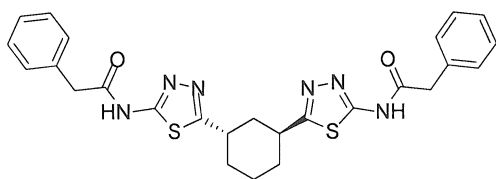


13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IVc) và q là 0, 1, 2, 3, hoặc 4:

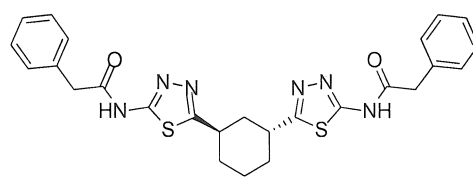


14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

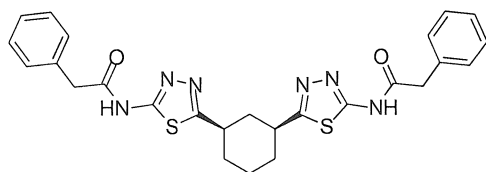




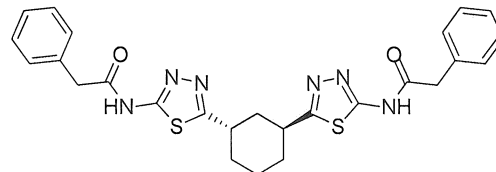
,



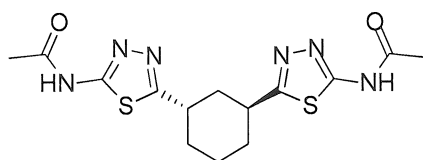
,



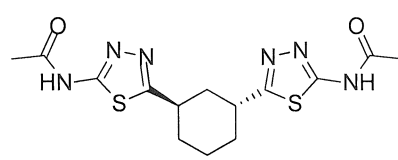
,



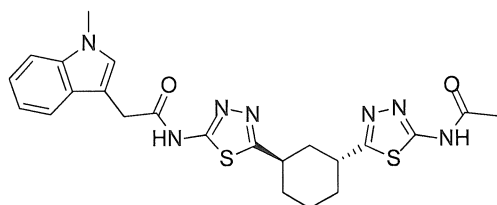
,



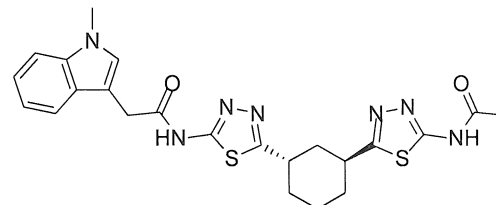
,



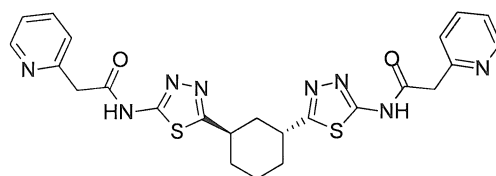
,



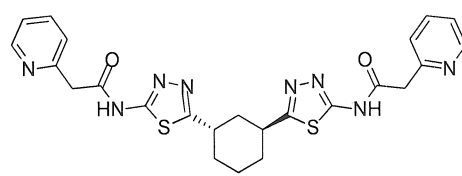
,



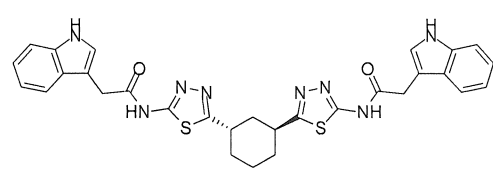
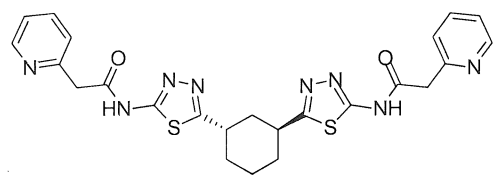
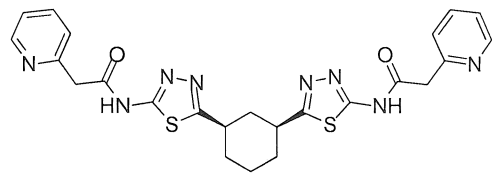
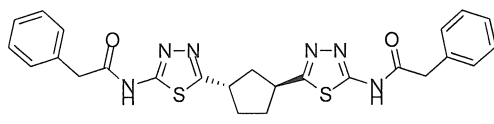
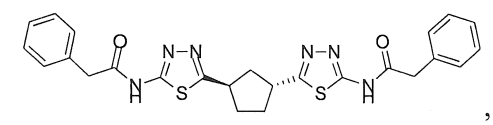
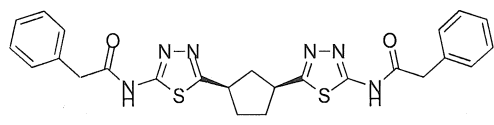
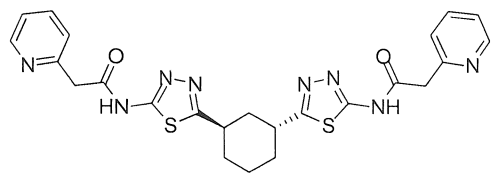
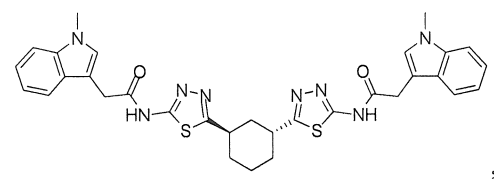
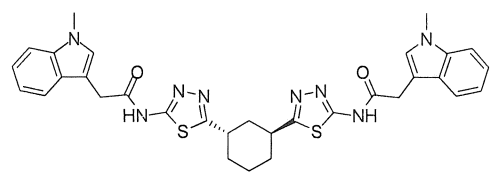
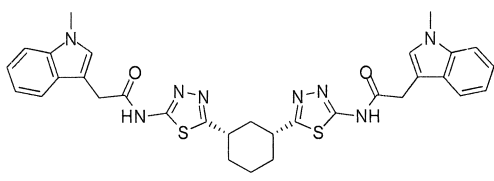
,

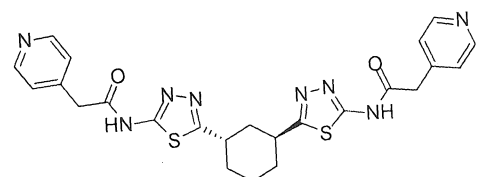
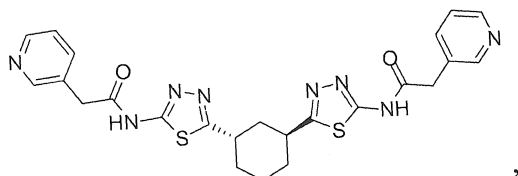
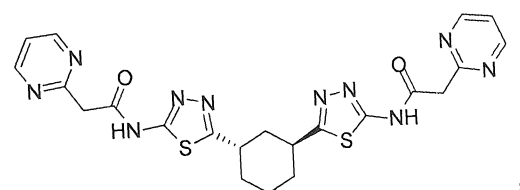
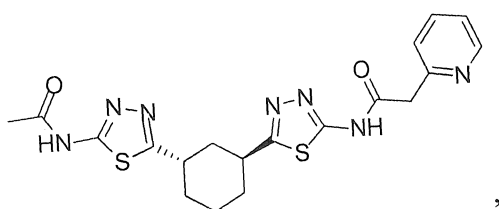
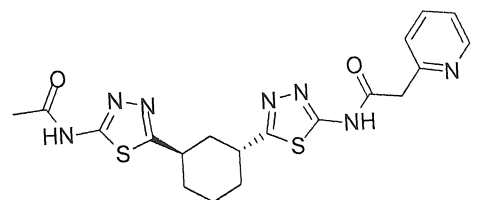
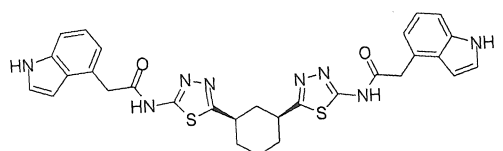
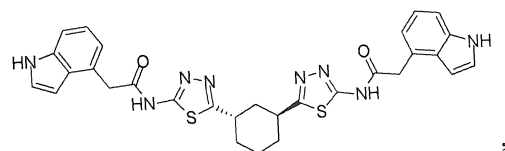
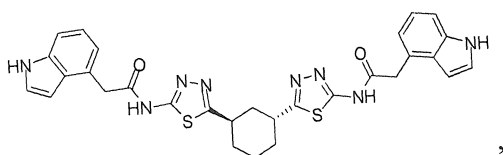
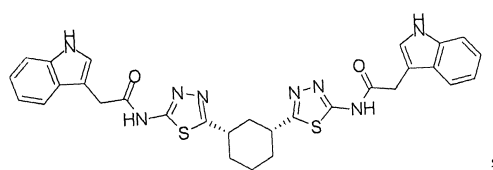
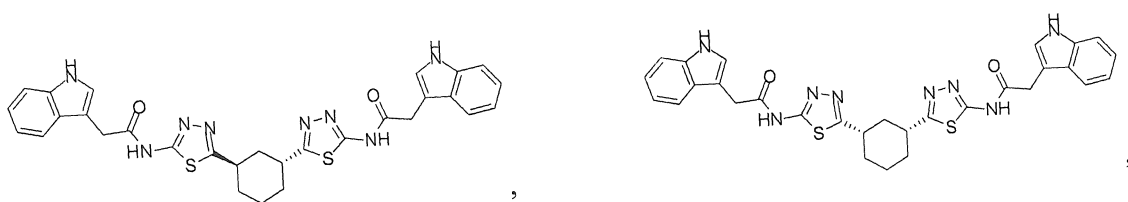


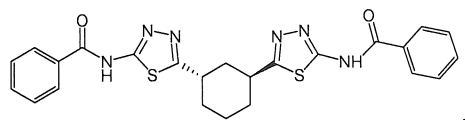
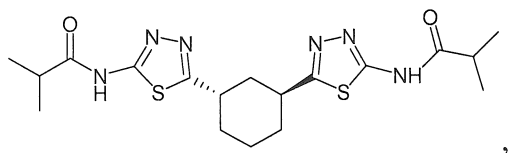
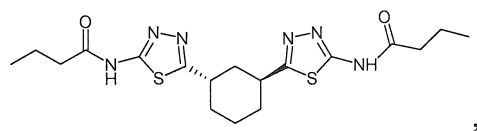
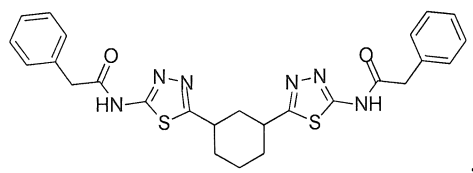
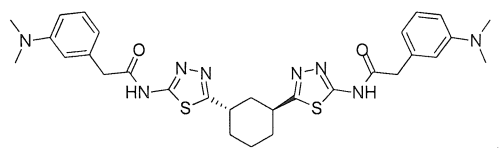
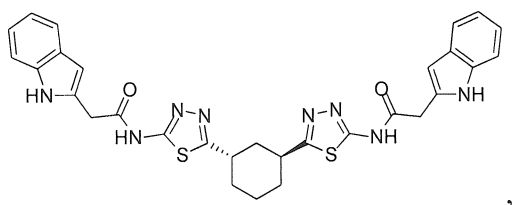
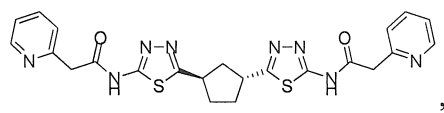
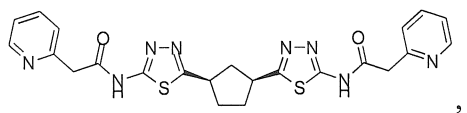
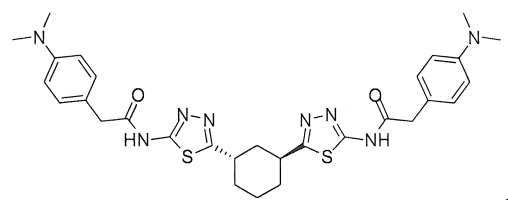
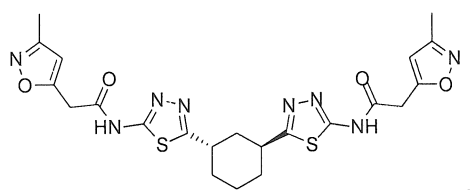
,

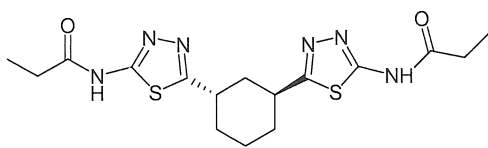


,

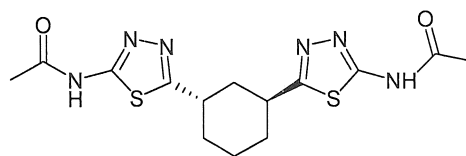




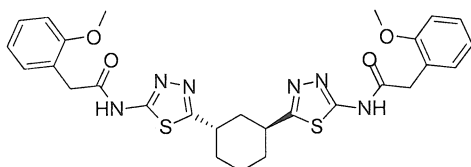




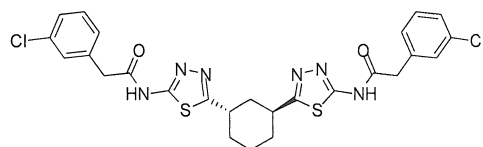
,



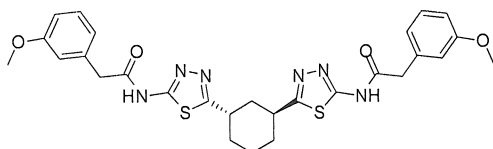
,



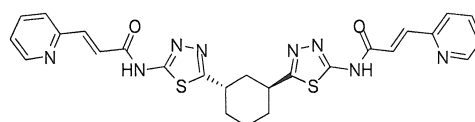
,



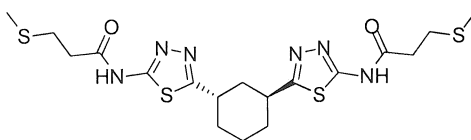
,



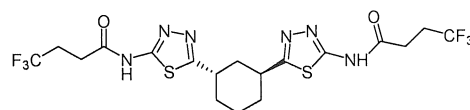
,



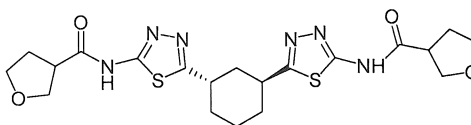
,



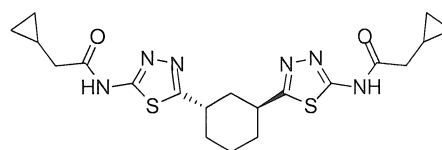
,



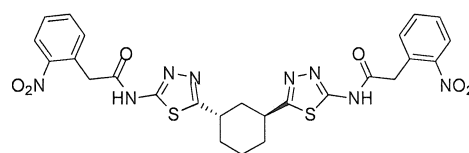
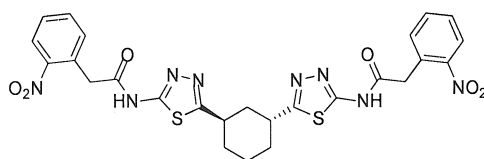
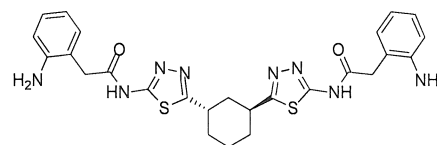
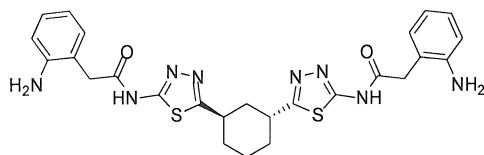
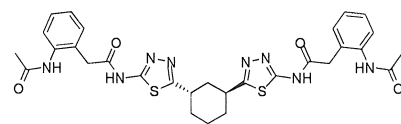
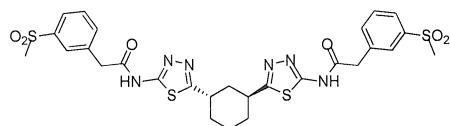
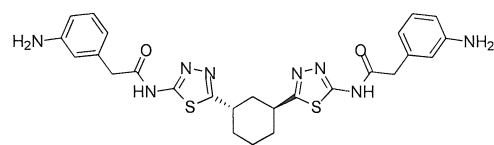
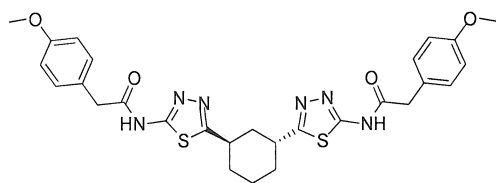
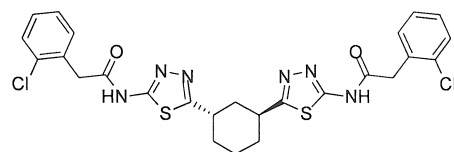
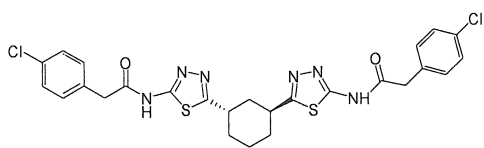
,

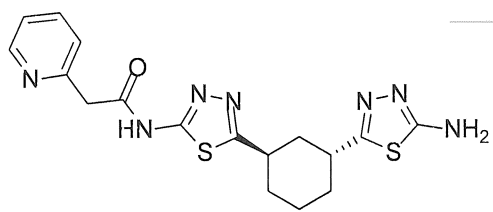


,

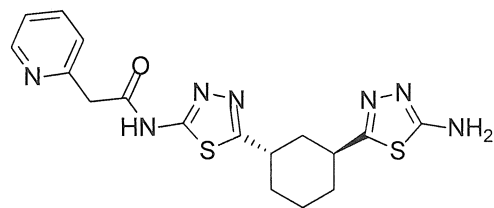


,

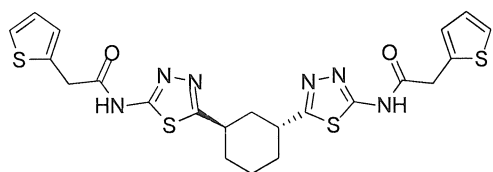




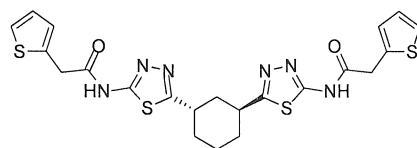
,



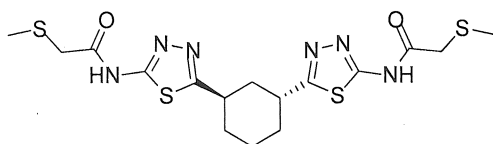
,



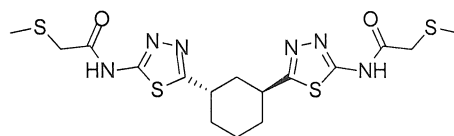
,



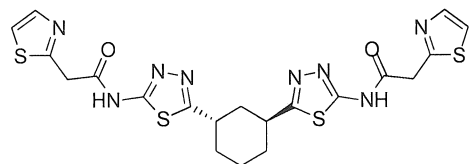
,



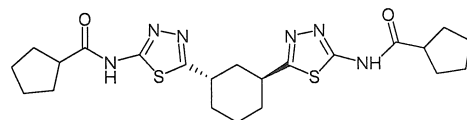
,



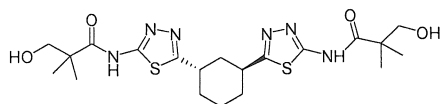
,



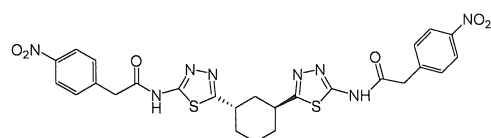
,



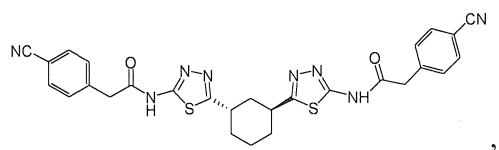
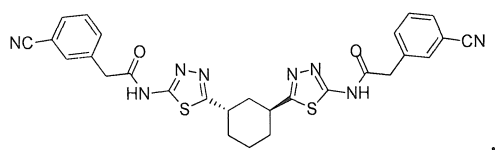
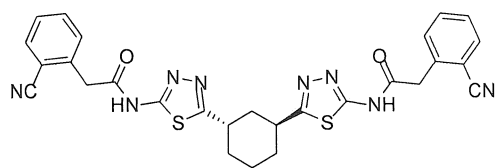
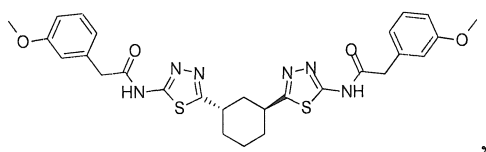
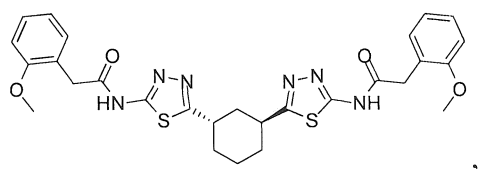
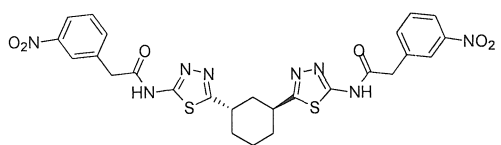
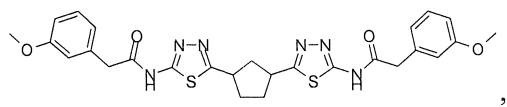
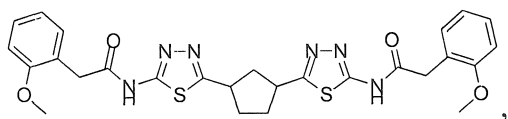
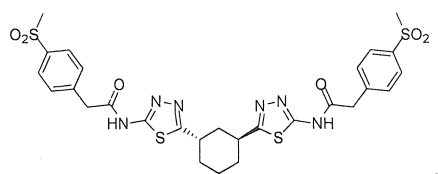
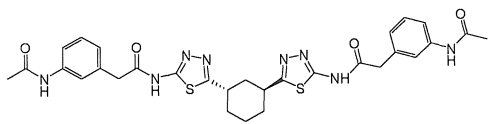
,

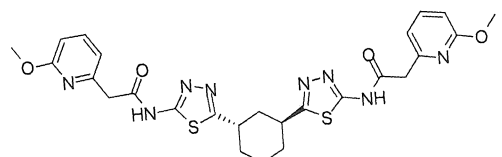
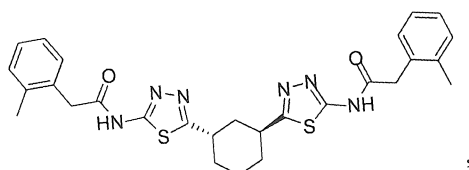
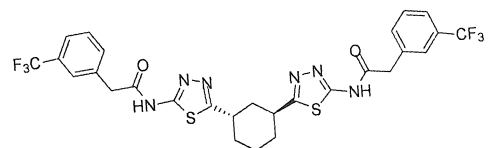
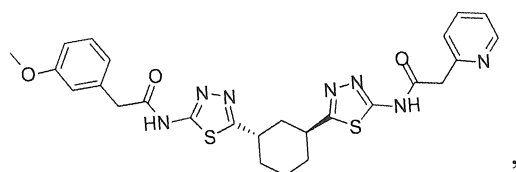
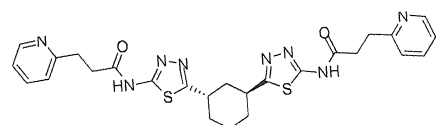
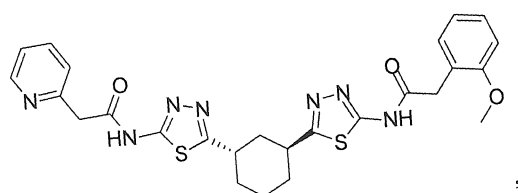
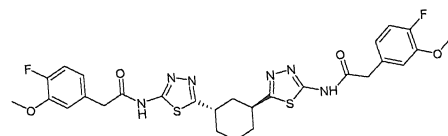
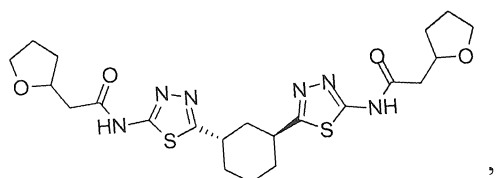
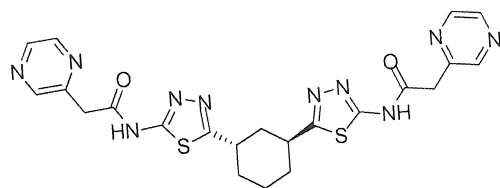
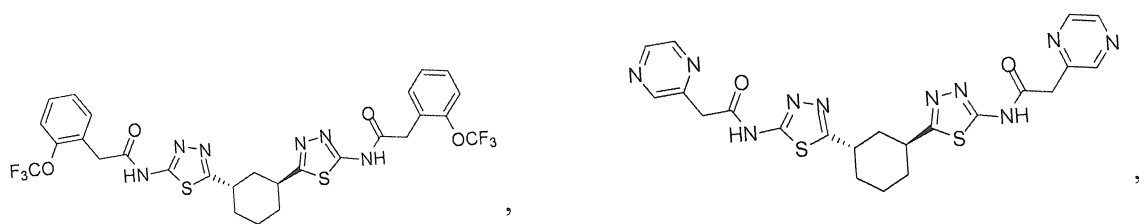


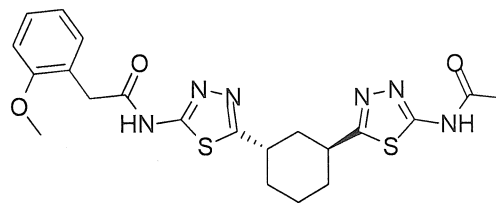
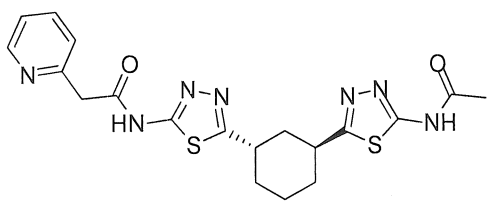
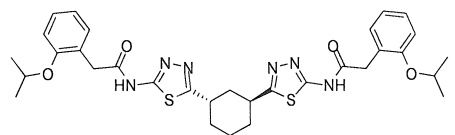
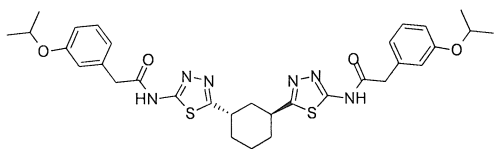
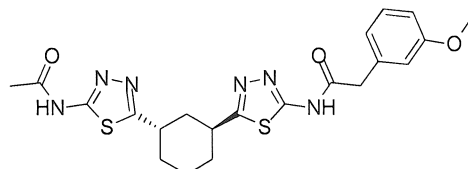
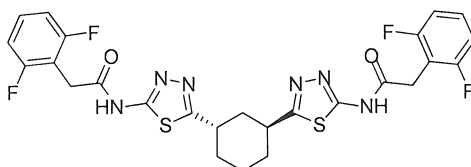
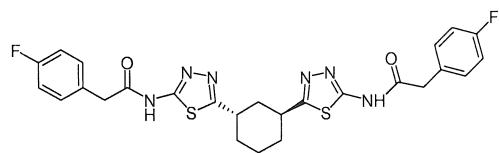
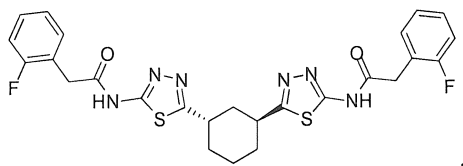
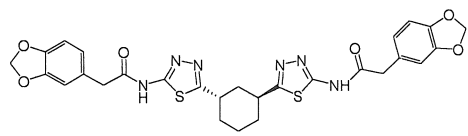
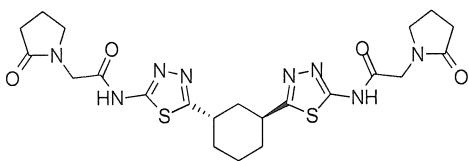
,

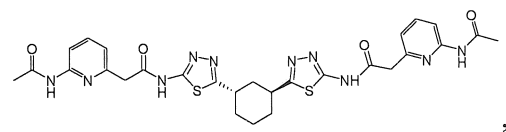
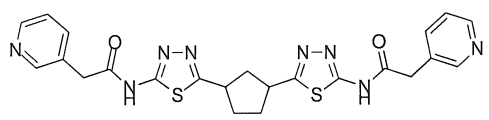
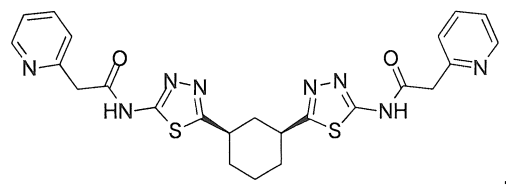
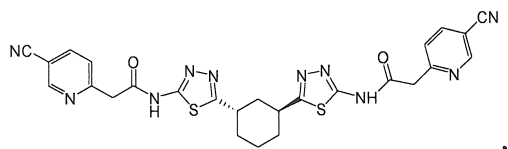
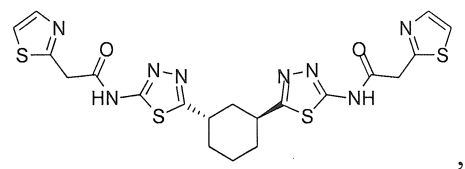
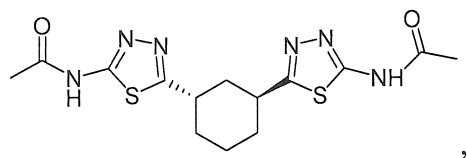
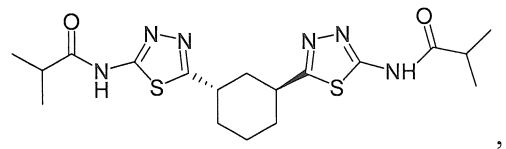
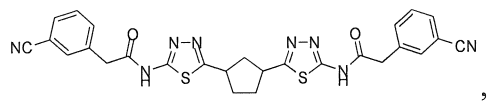
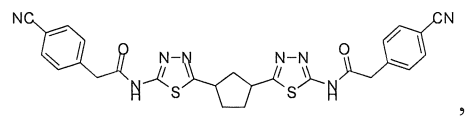
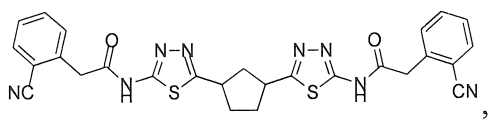


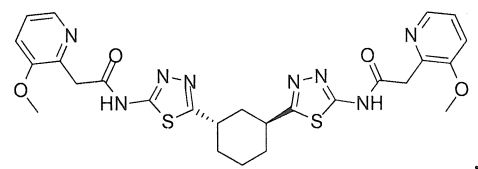
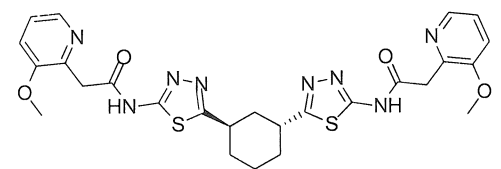
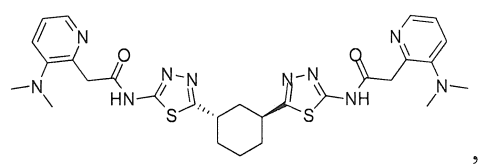
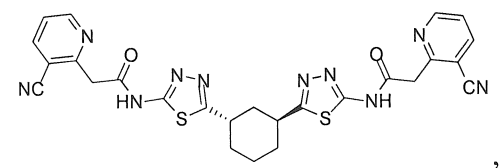
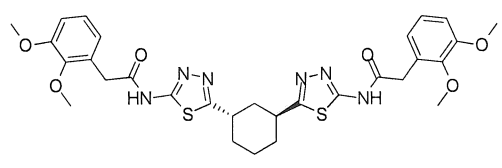
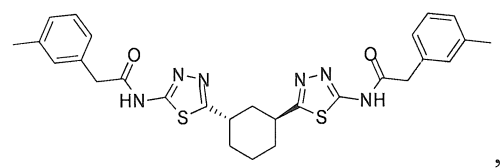
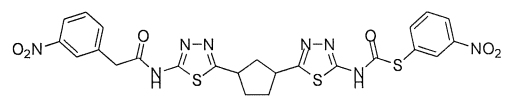
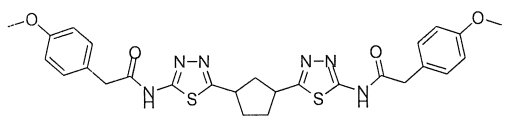
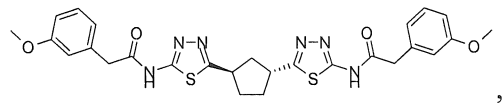
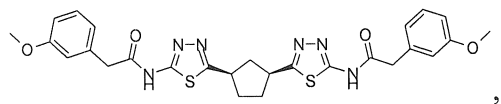
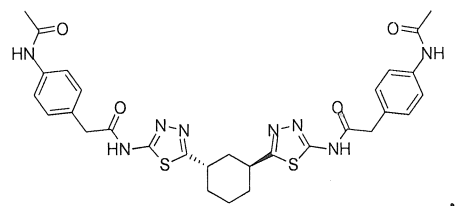
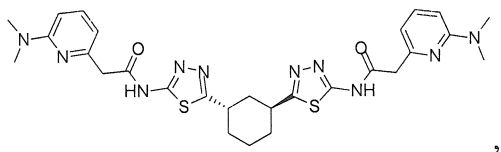
,

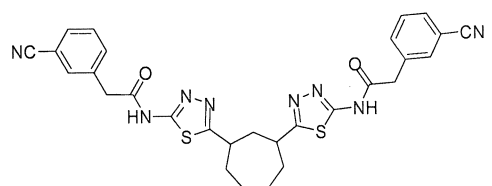
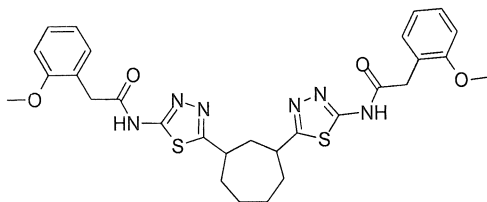
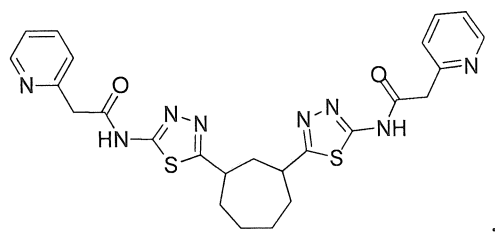
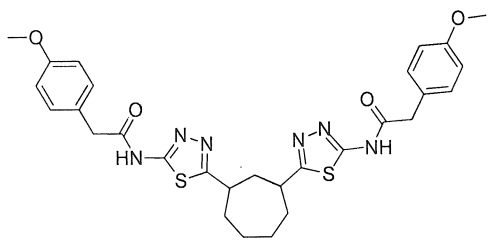
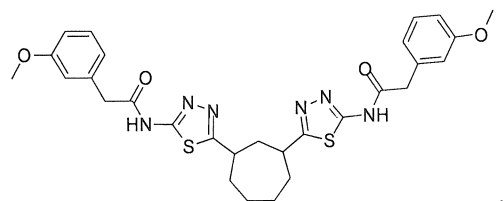
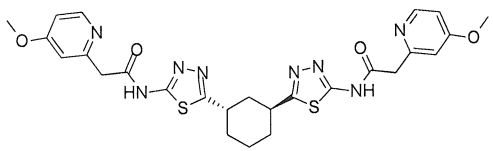
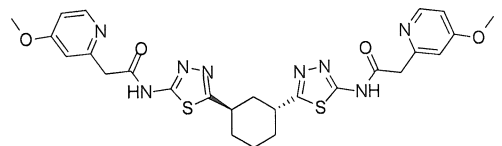
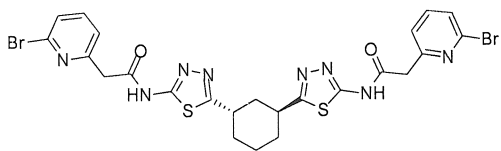
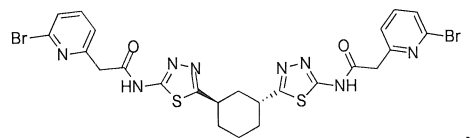
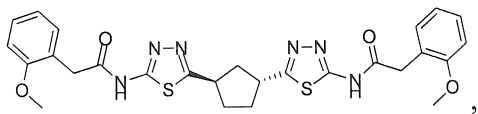


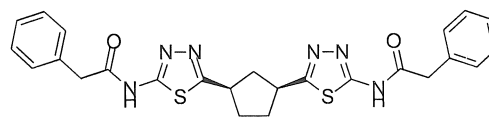
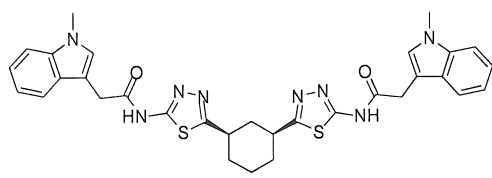
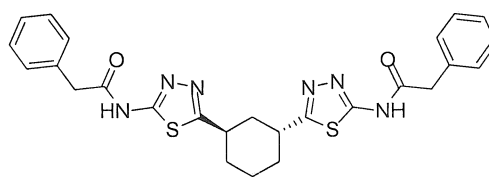
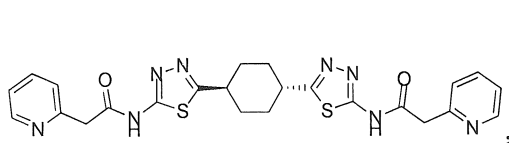
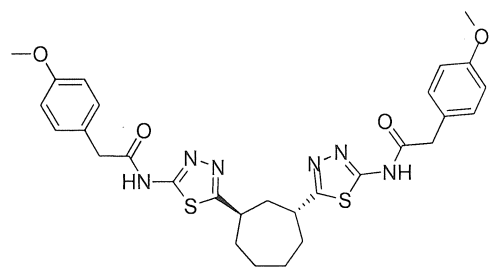
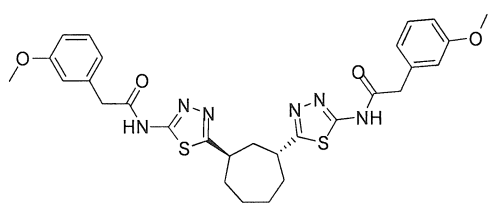
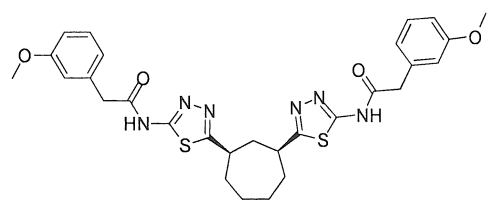
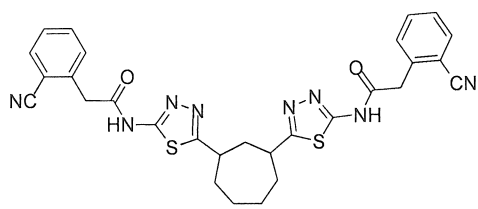
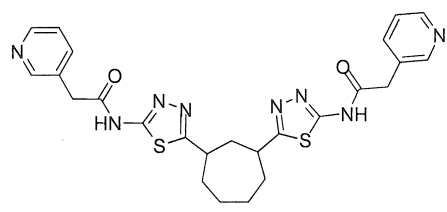
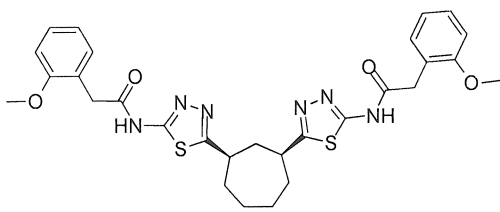


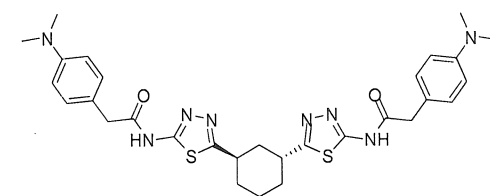
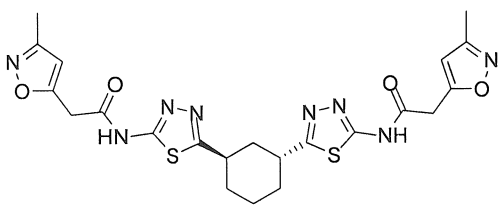
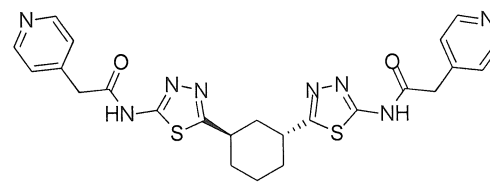
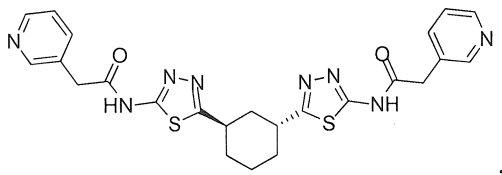
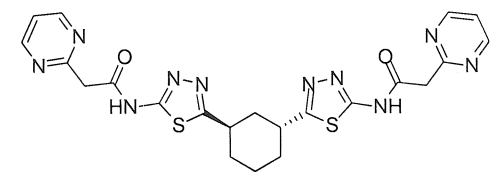
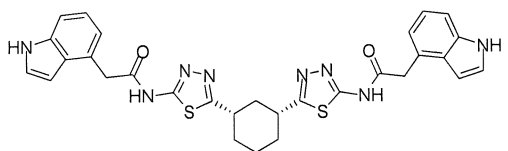
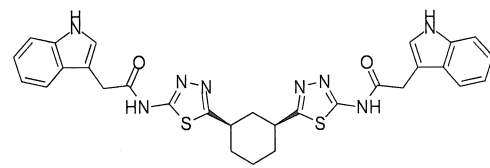
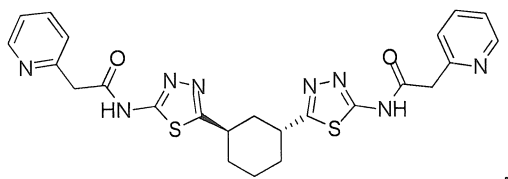
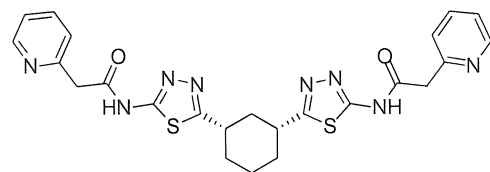
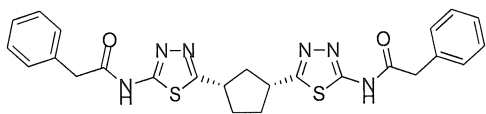


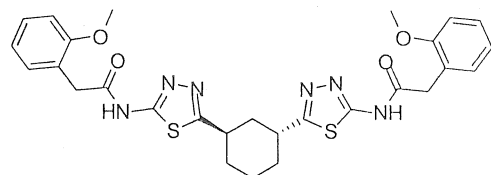
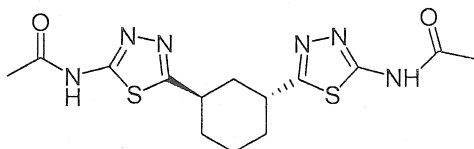
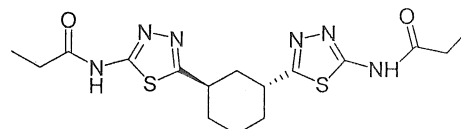
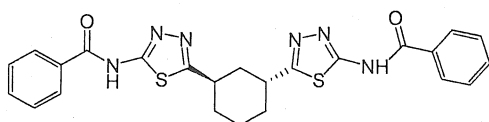
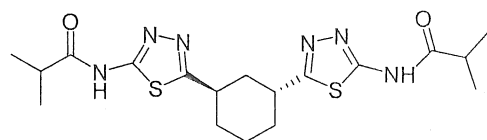
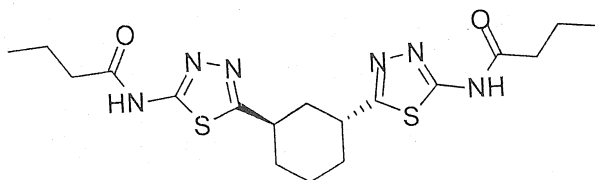
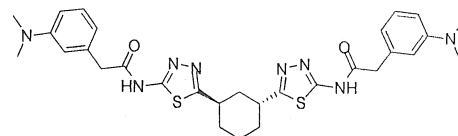
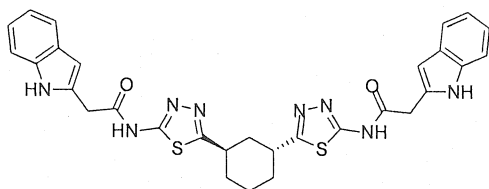
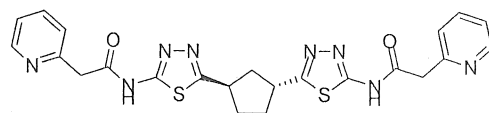
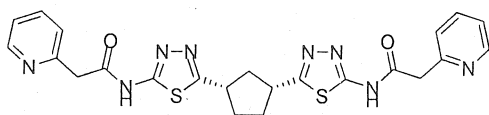


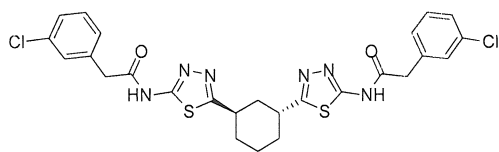




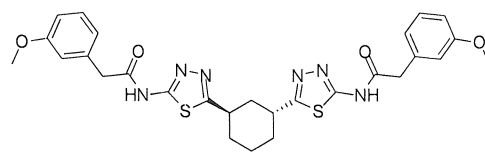




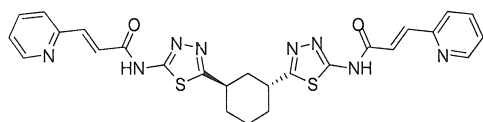




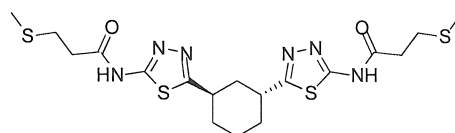
,



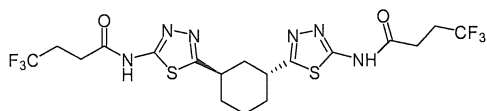
,



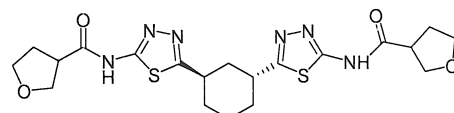
,



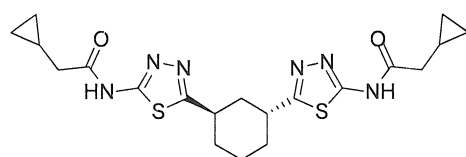
,



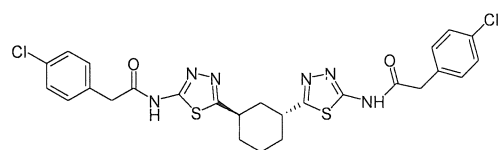
,



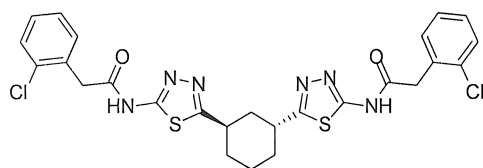
,



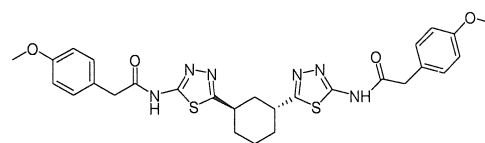
,



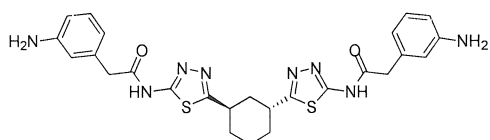
,



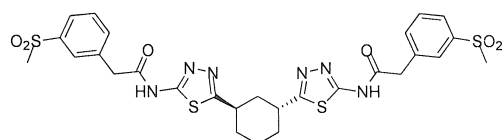
,



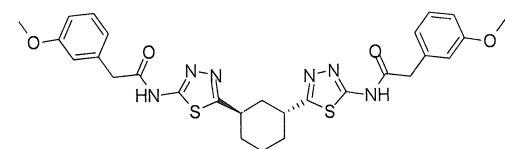
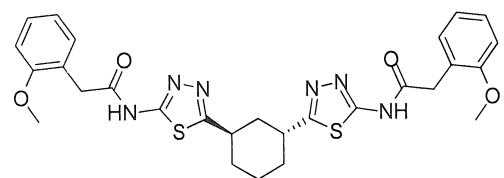
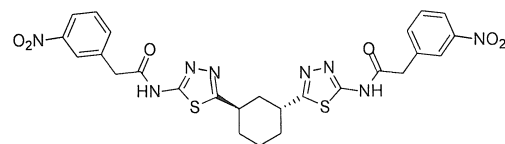
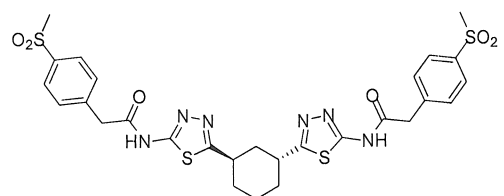
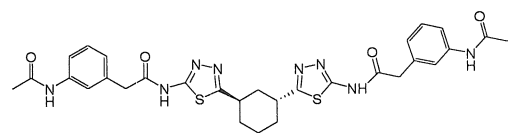
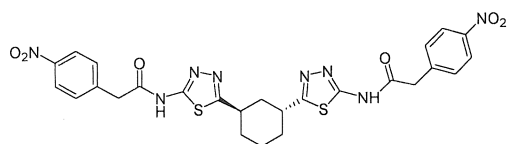
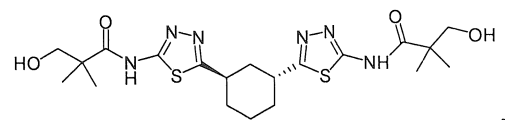
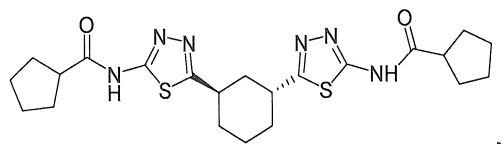
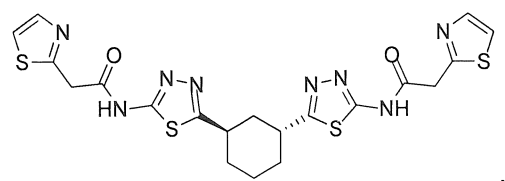
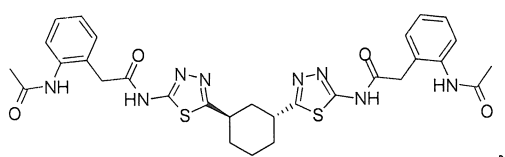
,

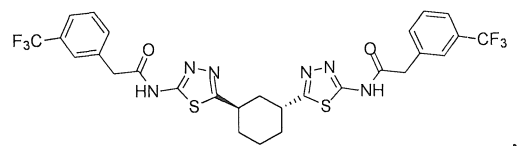
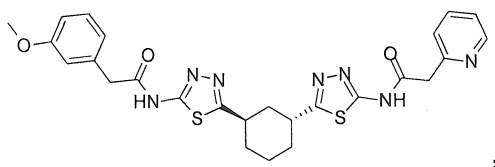
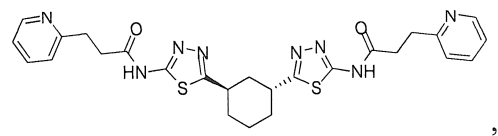
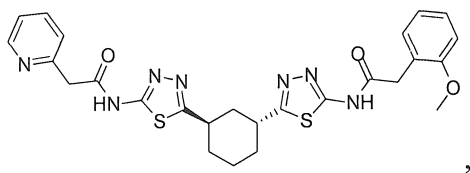
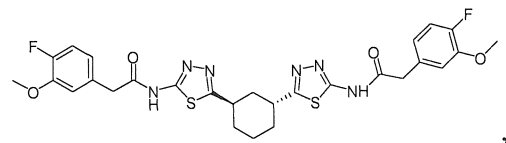
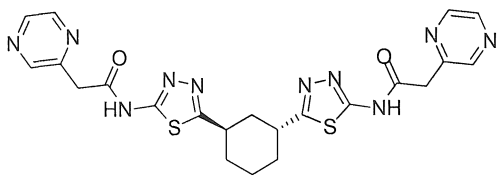
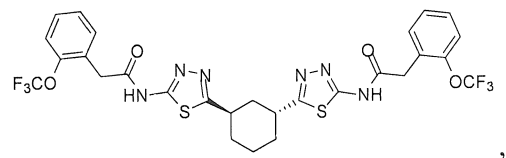
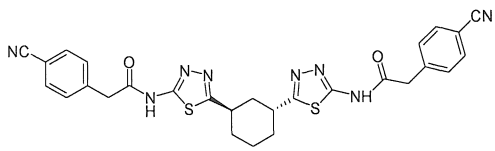
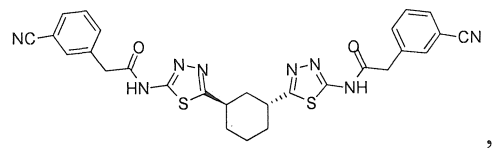
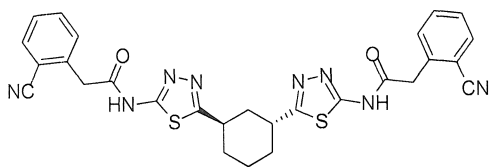


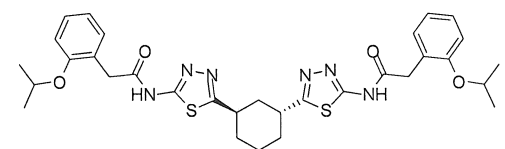
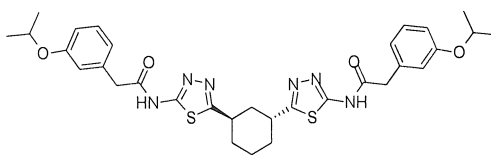
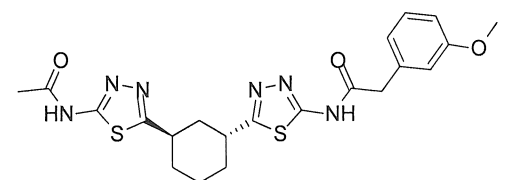
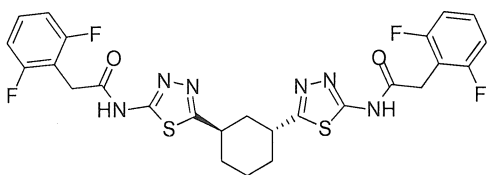
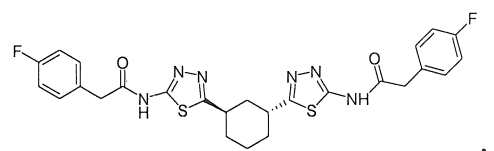
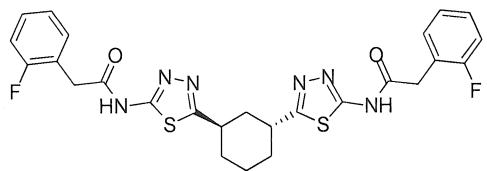
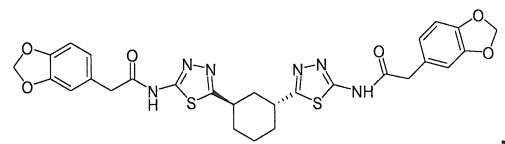
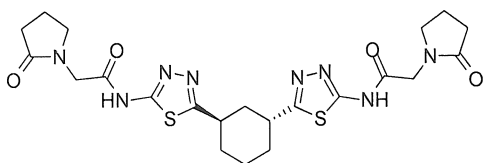
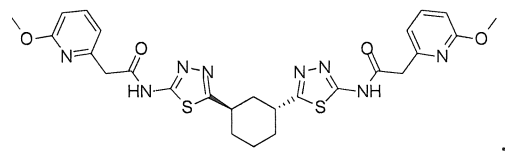
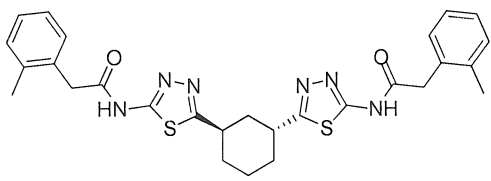
,

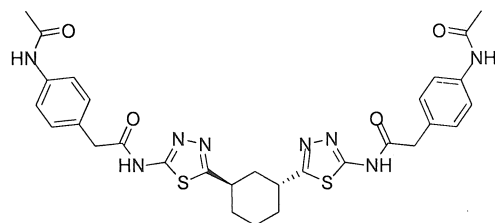
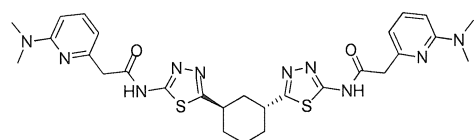
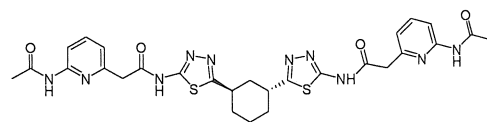
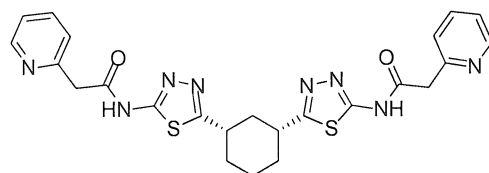
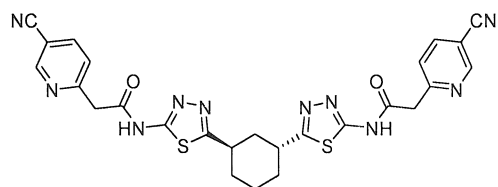
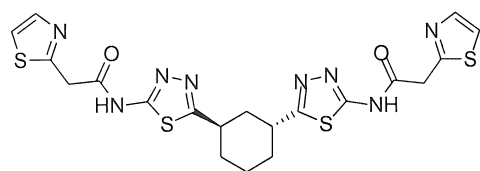
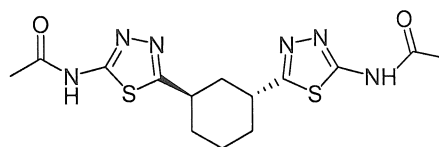
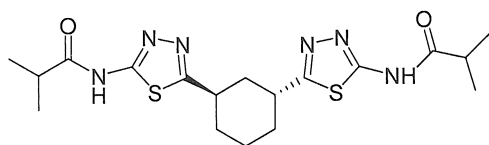
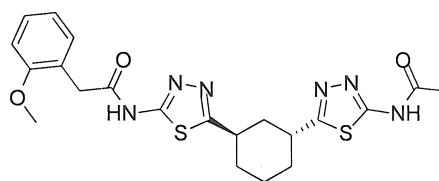
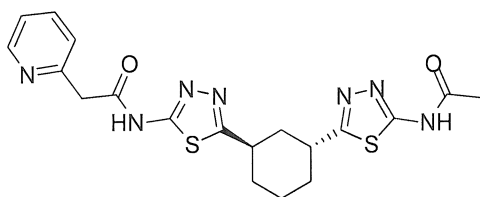


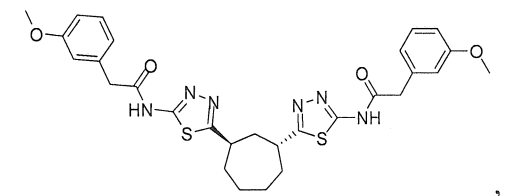
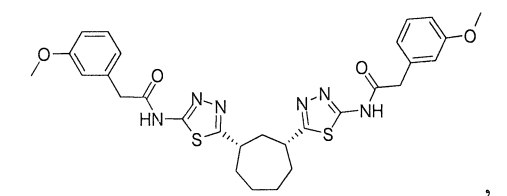
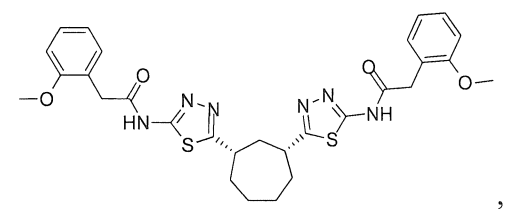
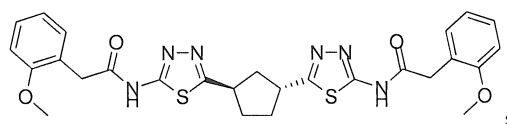
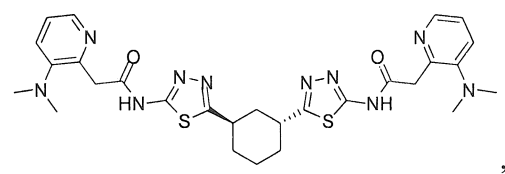
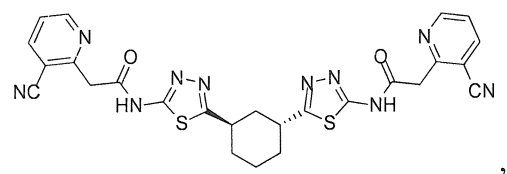
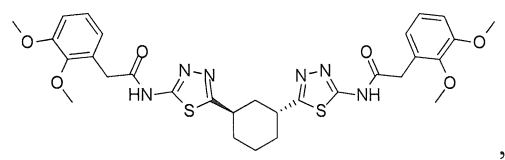
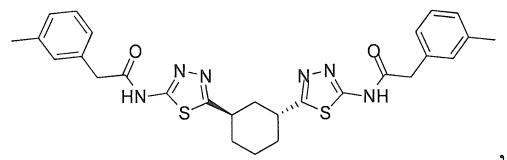
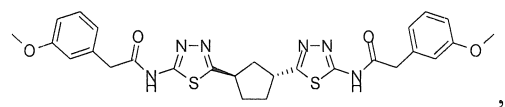
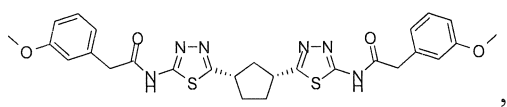
,

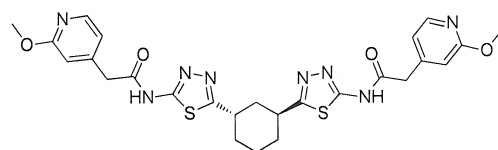
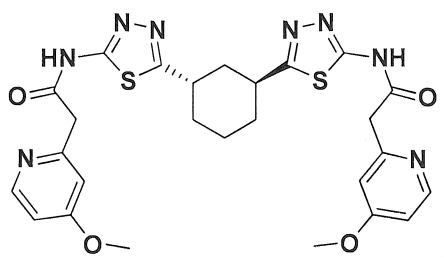
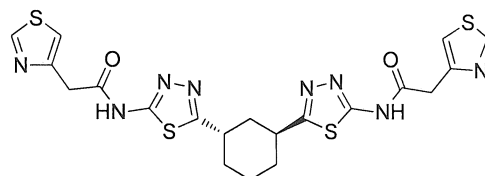
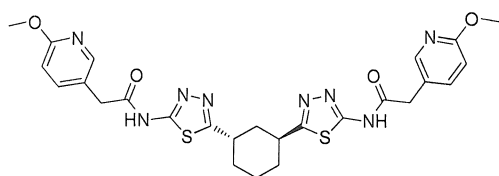
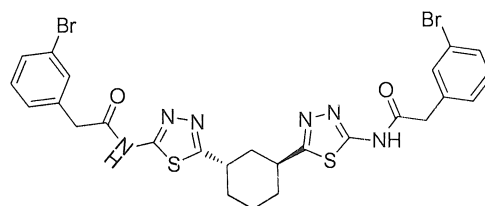
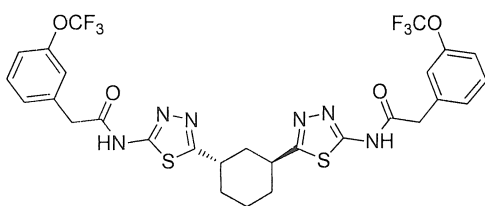
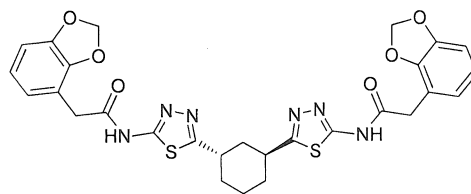
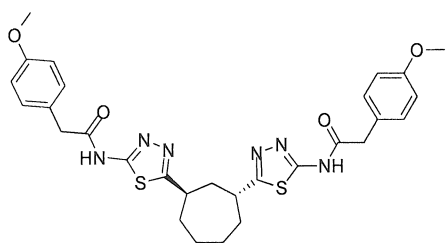


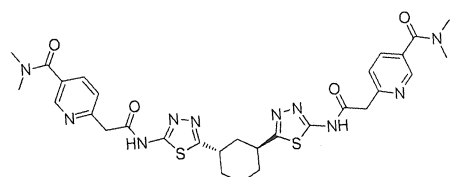
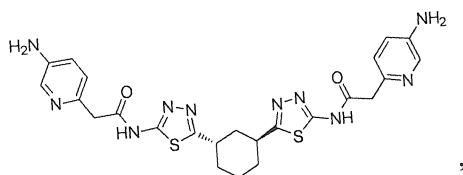
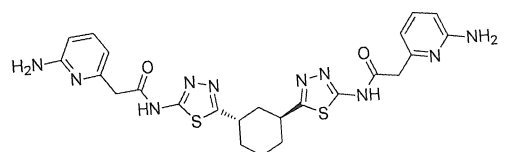
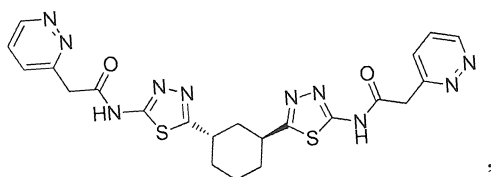
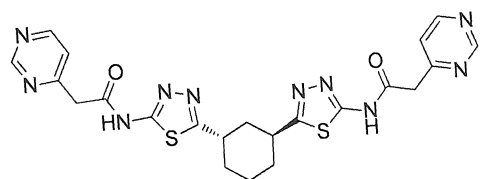
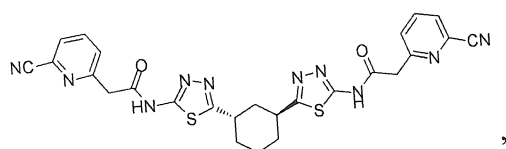
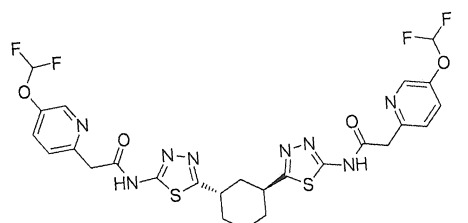
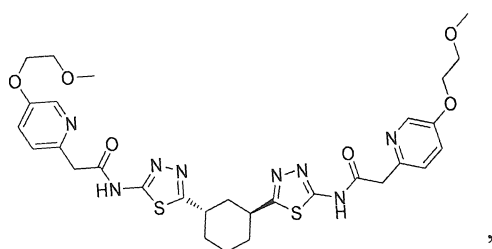
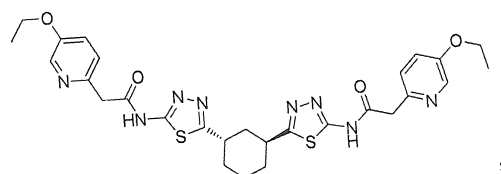
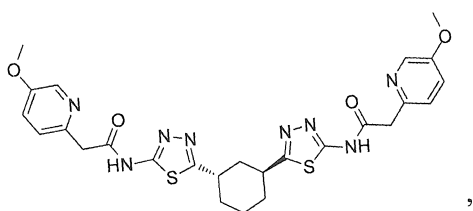


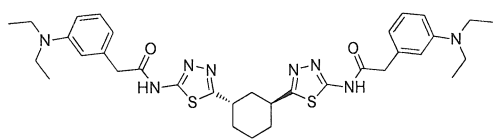




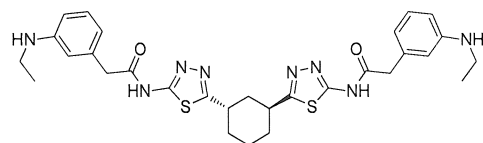




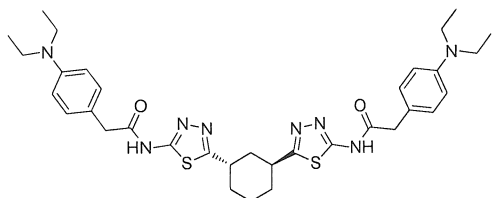




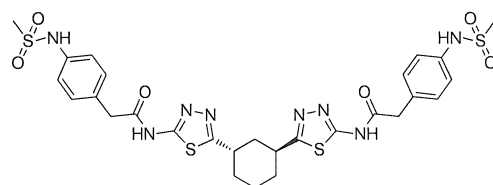
,



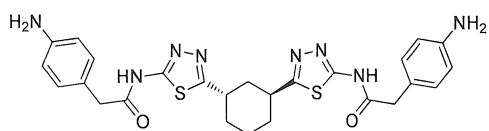
,



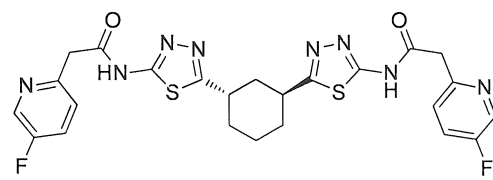
,



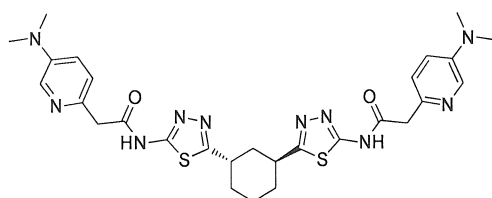
,



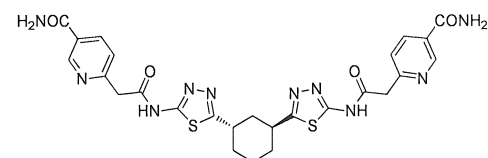
,



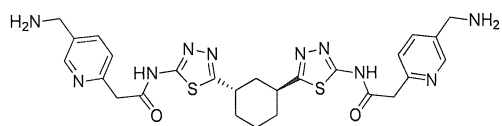
,



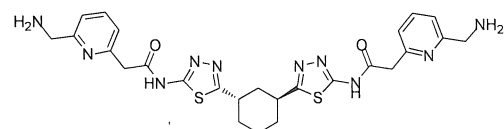
,



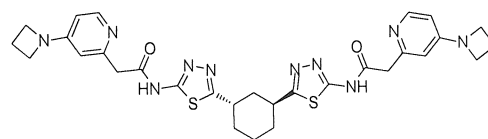
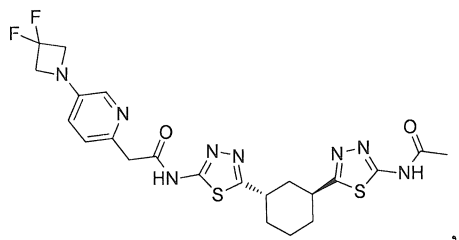
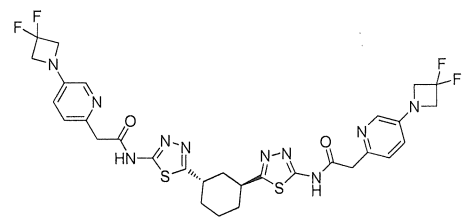
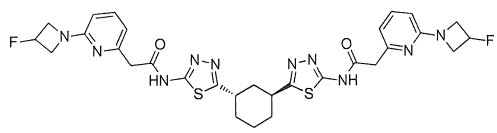
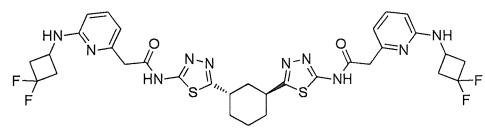
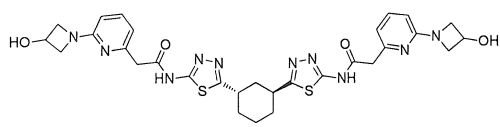
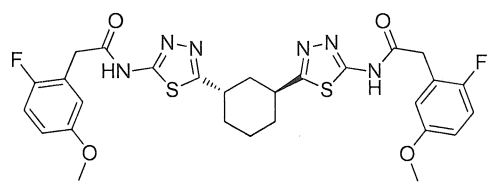
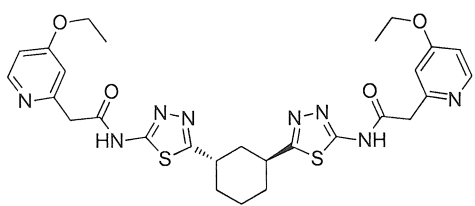
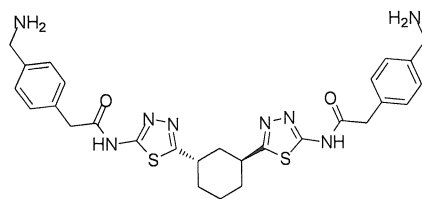
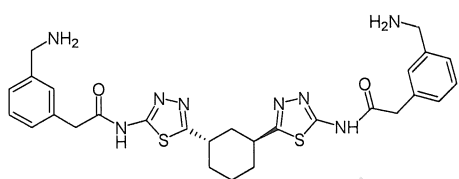
,

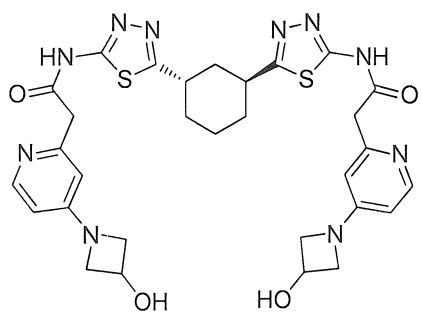


,

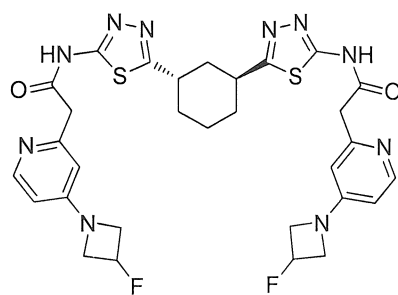


,

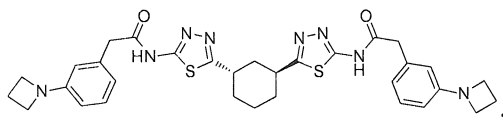




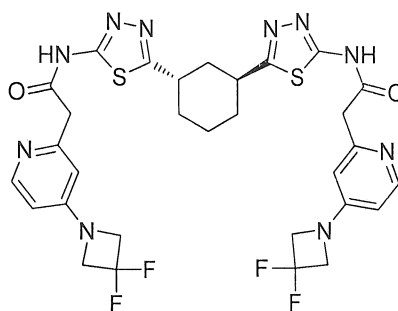
,



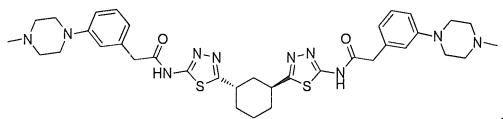
,



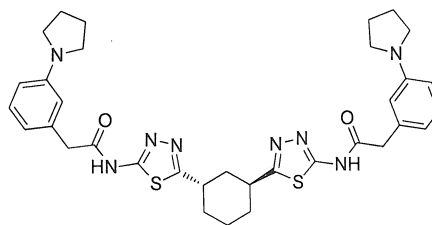
,



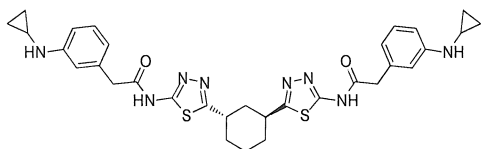
,



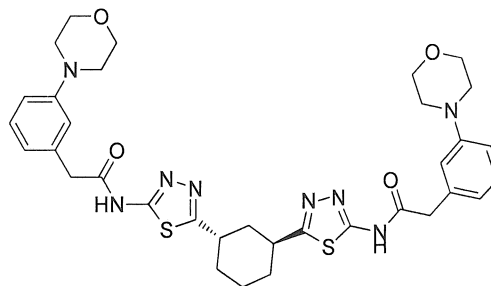
,



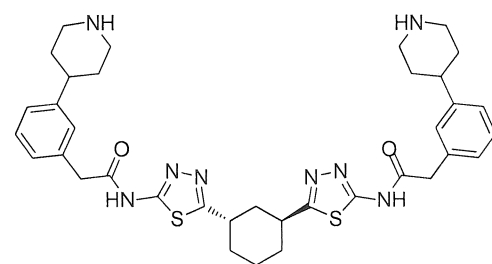
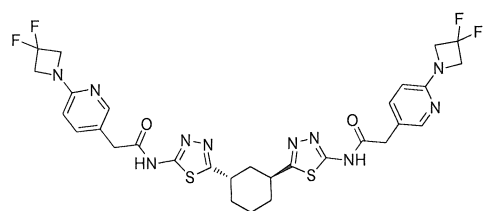
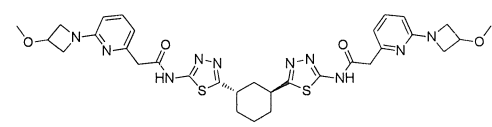
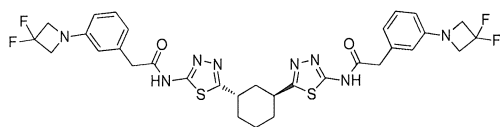
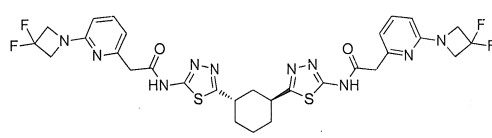
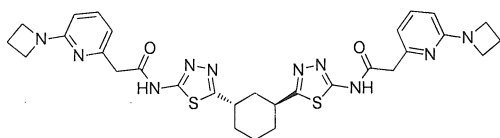
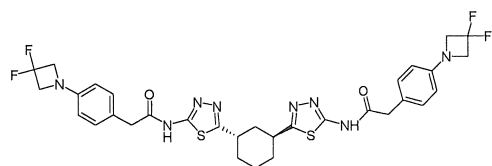
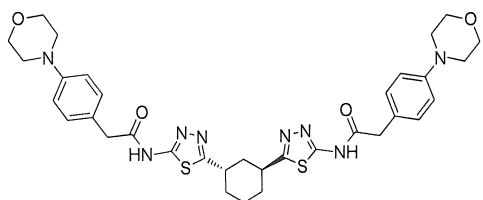
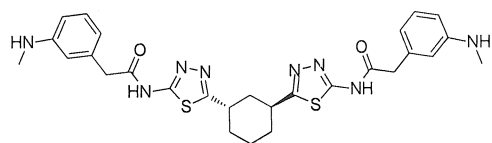
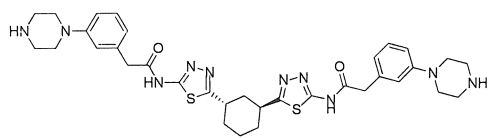
,

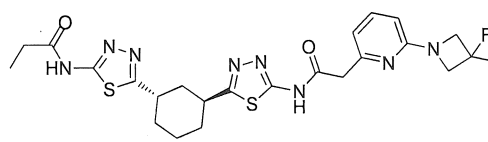
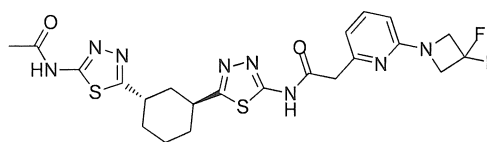
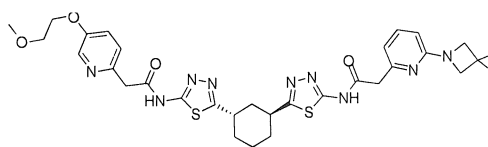
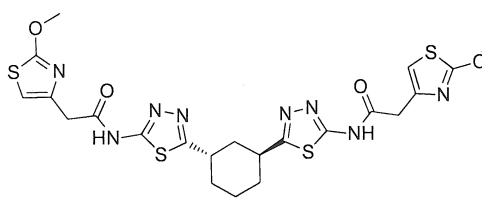
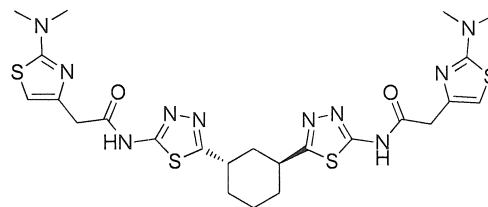
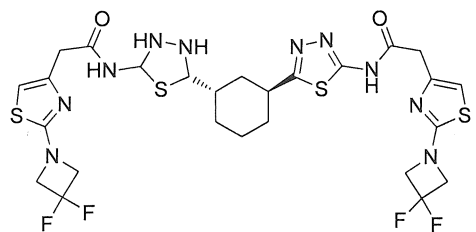
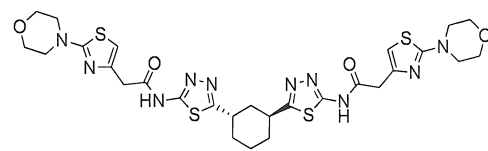
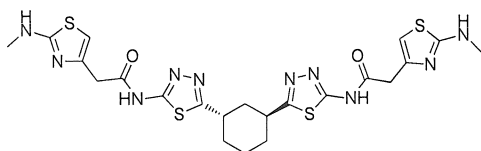
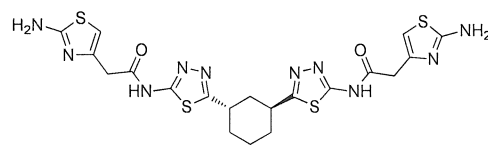
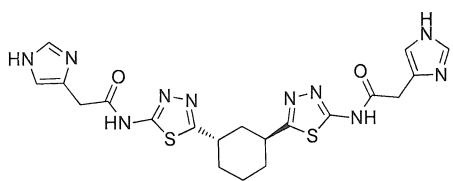


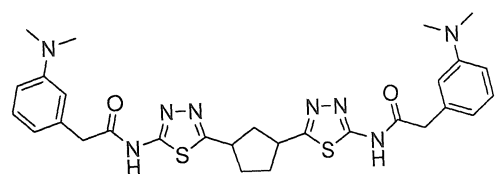
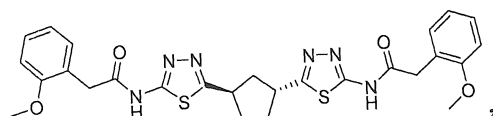
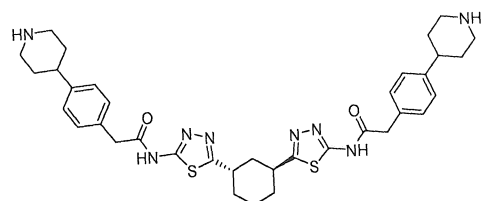
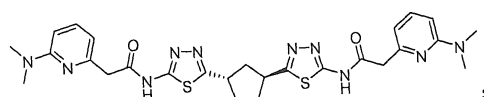
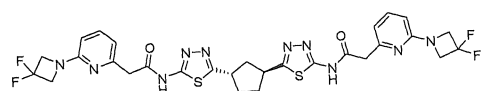
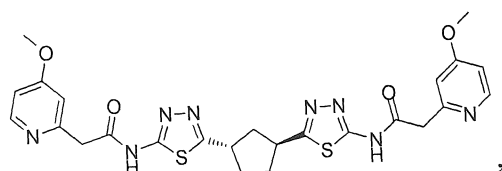
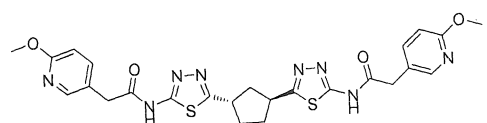
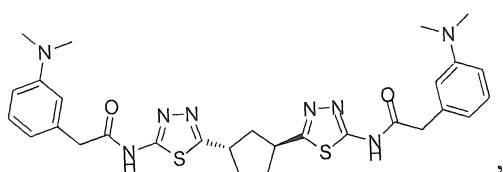
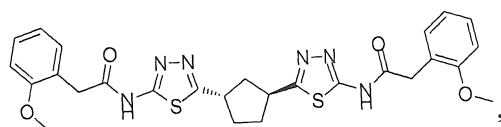
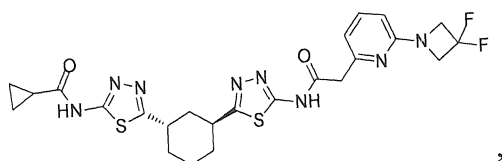
,

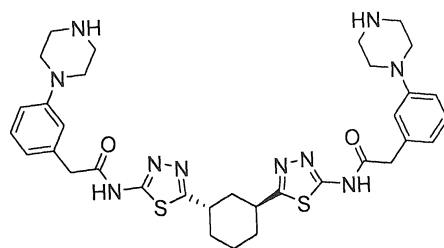
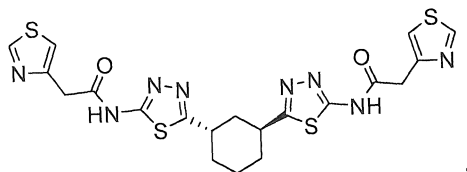
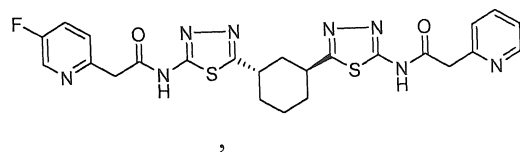
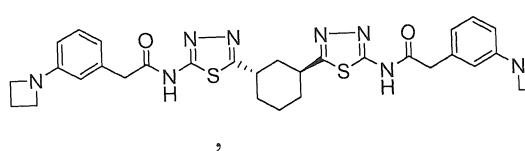
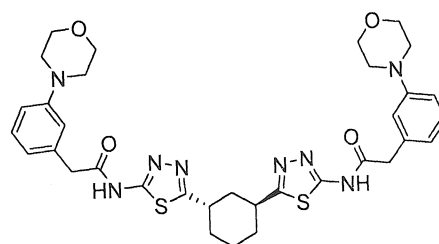
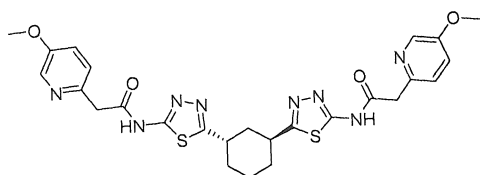
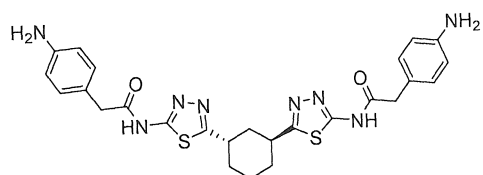
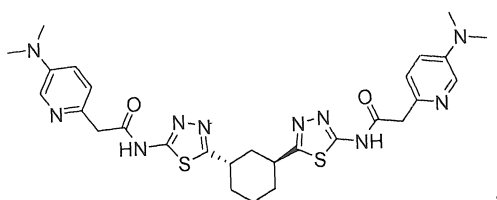


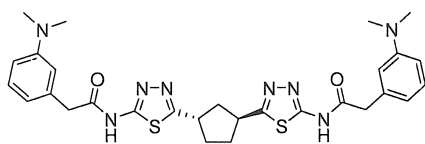
,



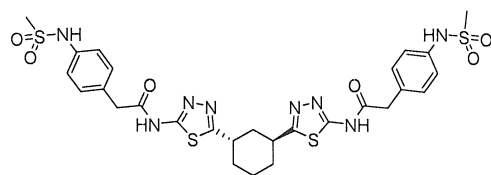




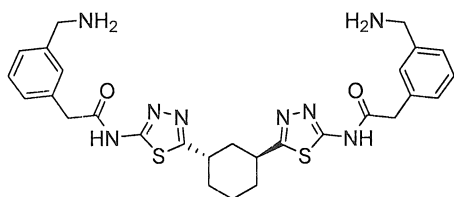




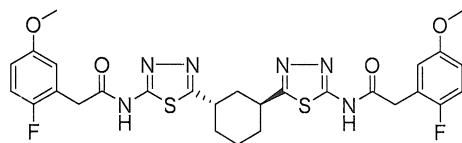
,



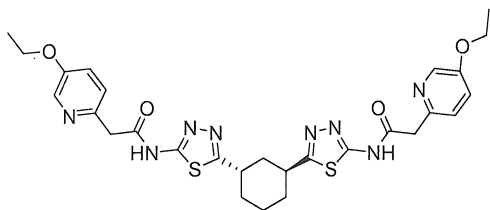
,



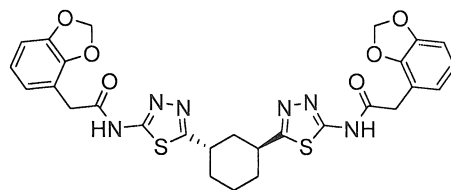
,



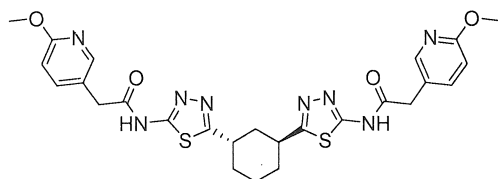
,



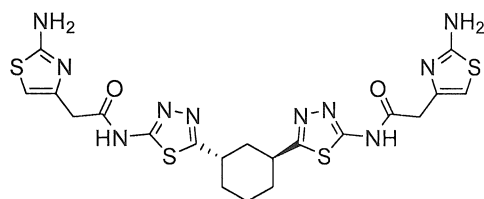
,



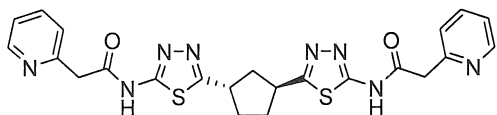
,



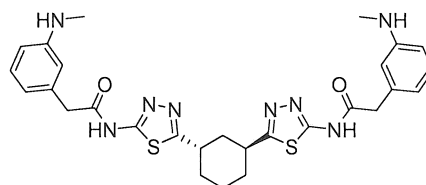
,



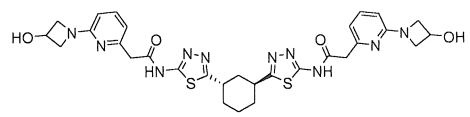
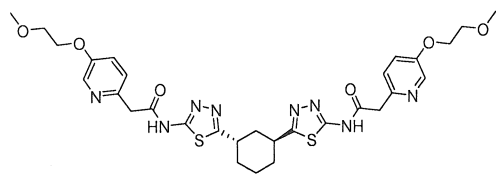
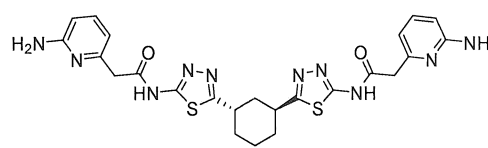
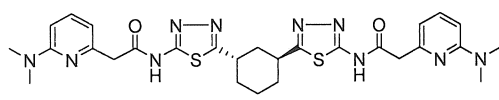
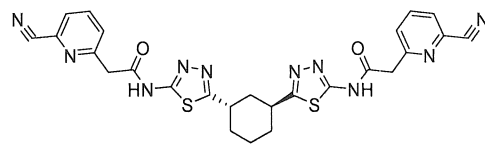
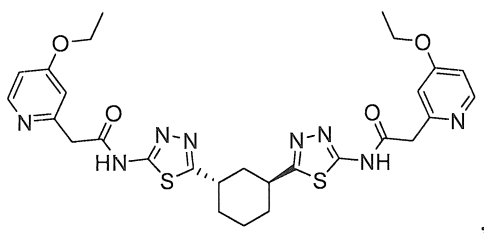
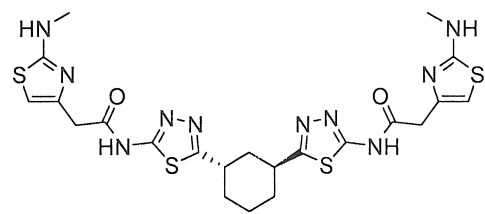
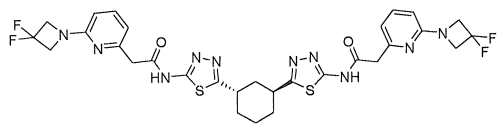
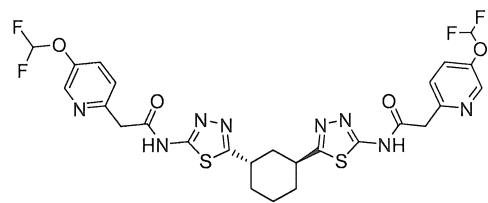
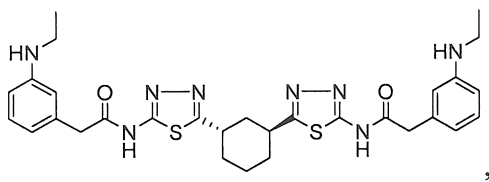
,

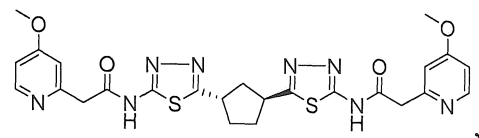
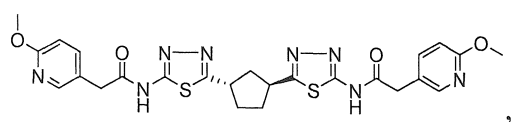
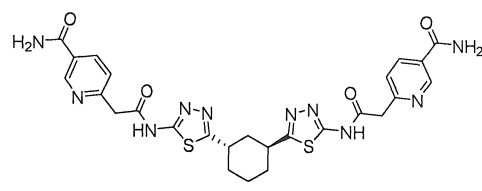
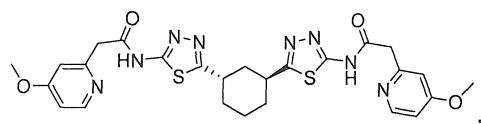
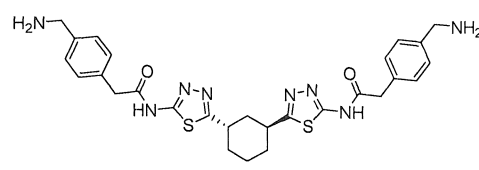
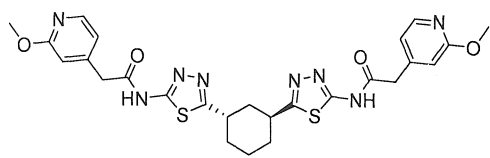
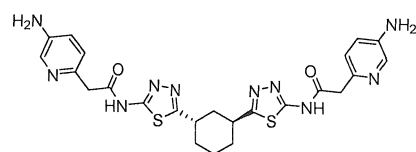
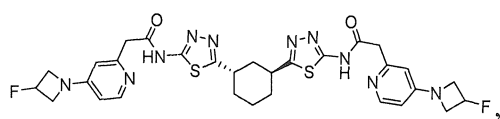
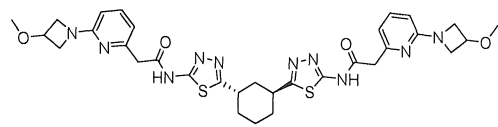
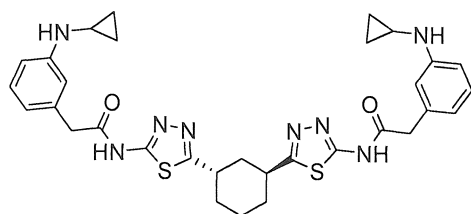


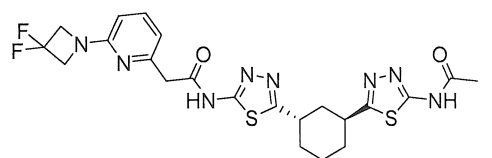
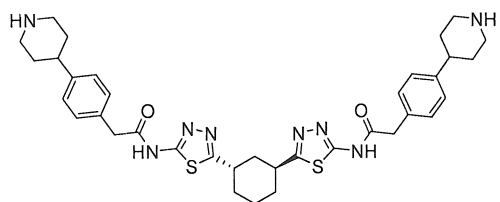
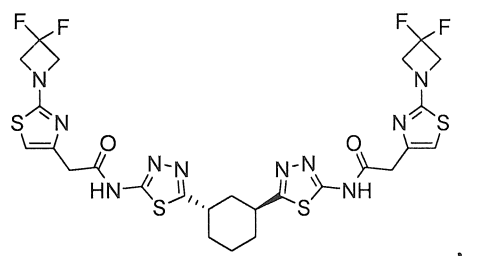
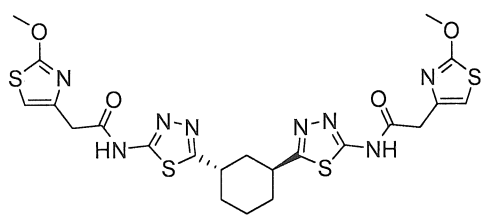
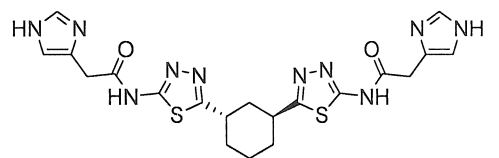
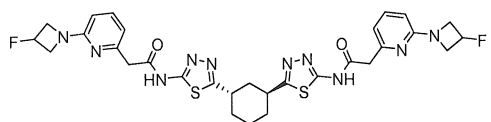
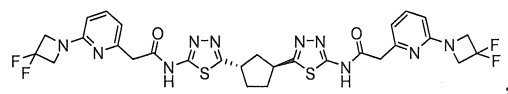
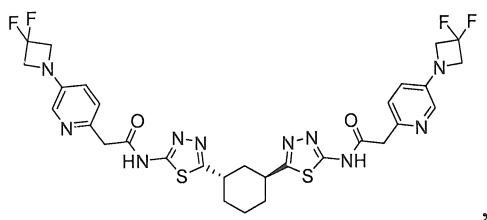
,

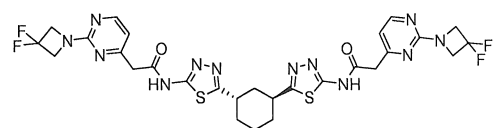
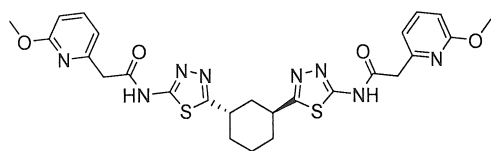
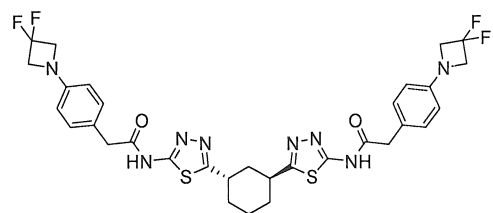
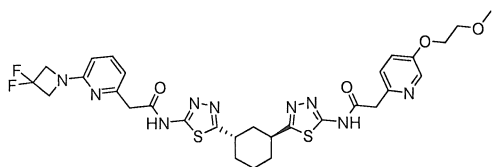
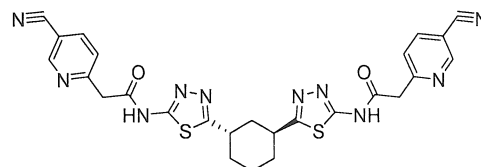
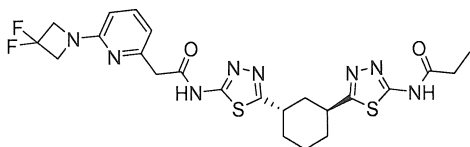
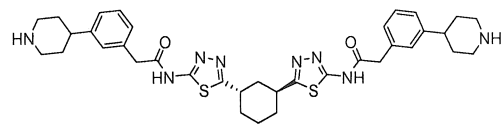
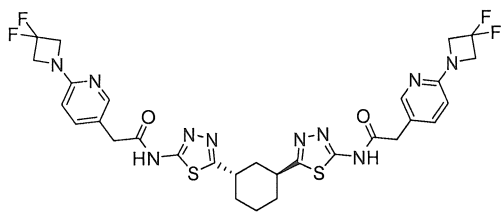


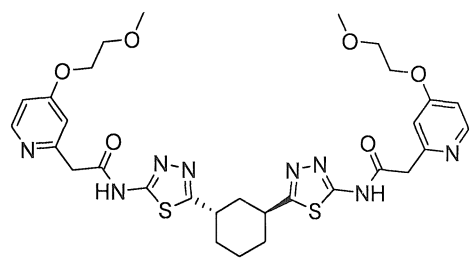
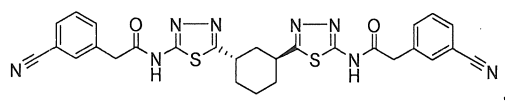
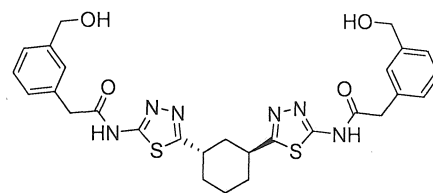
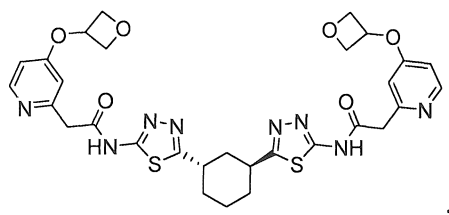
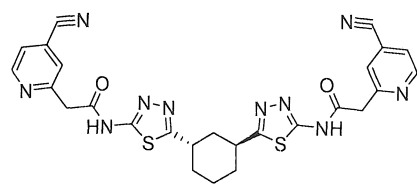
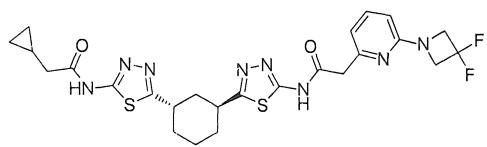
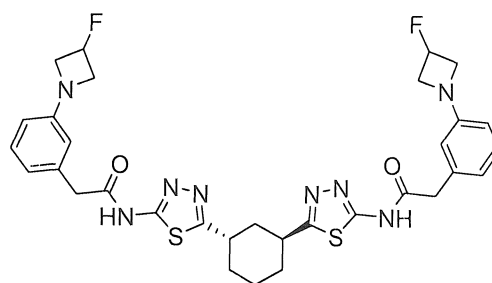
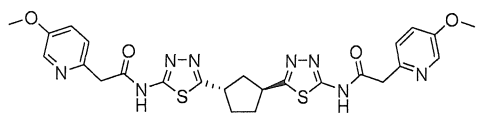
,

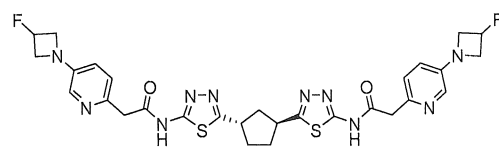
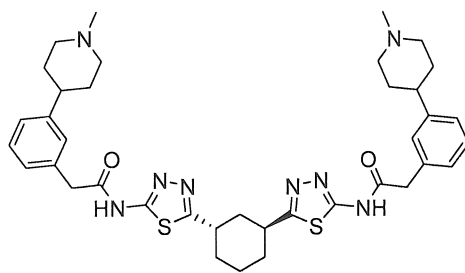
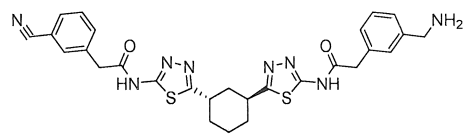
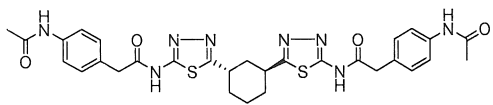
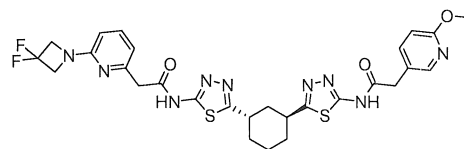
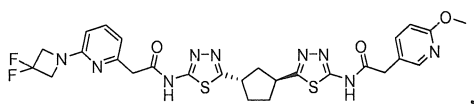
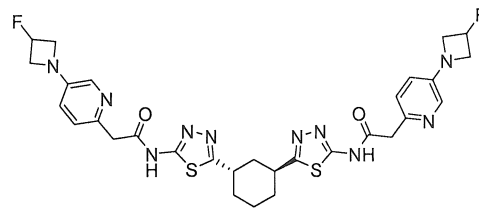
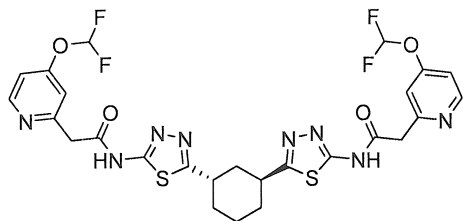
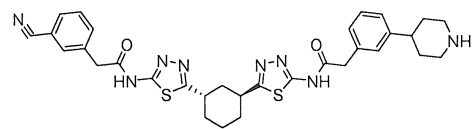
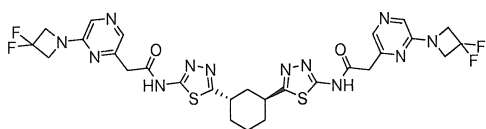


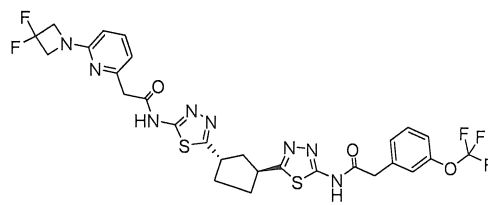
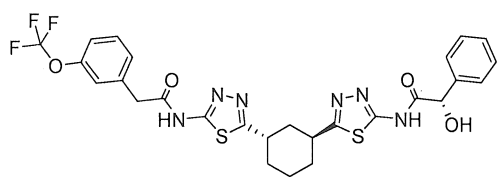
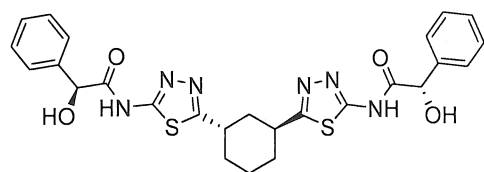
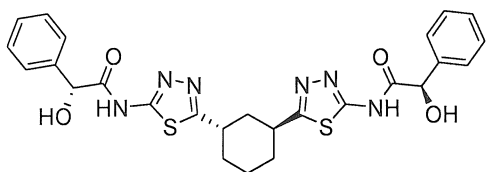
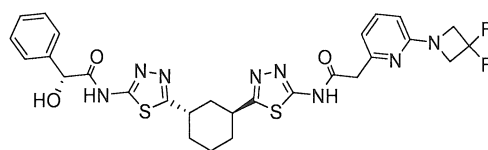
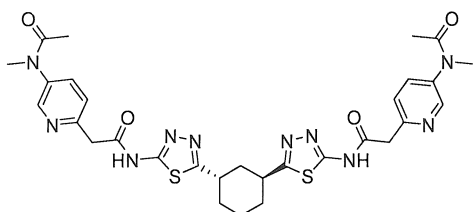
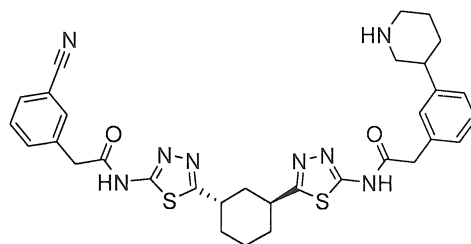
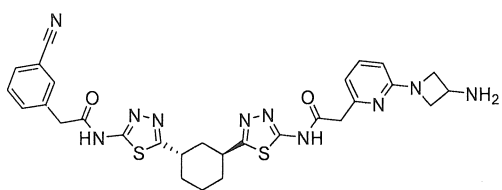
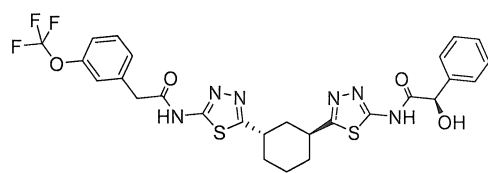
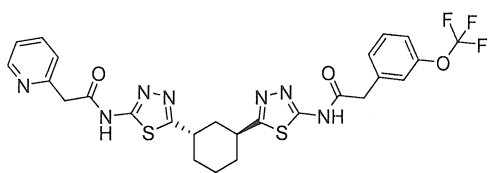


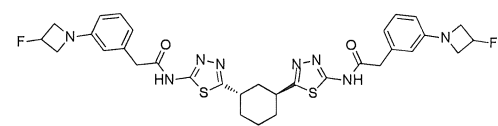
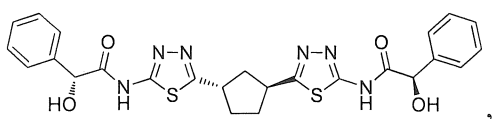
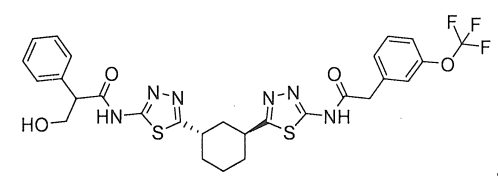
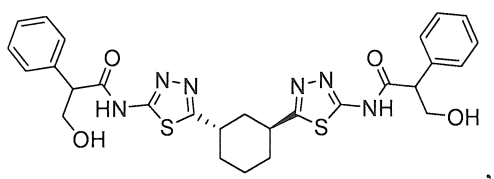
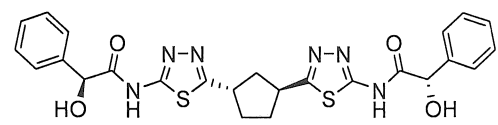
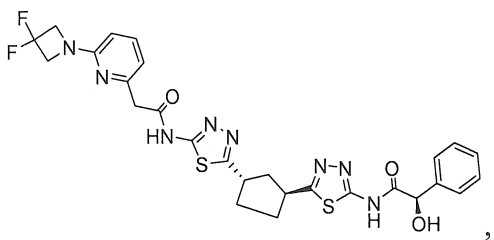
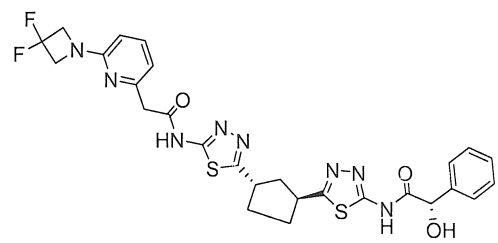
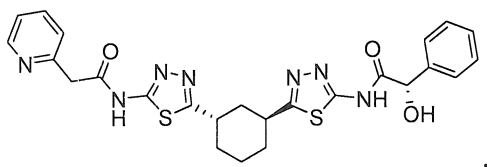
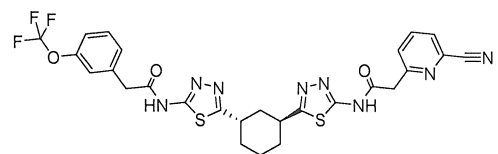
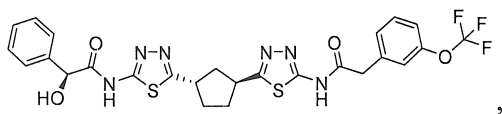


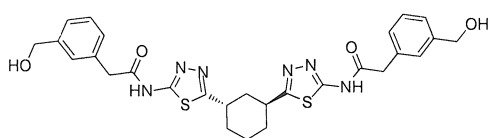




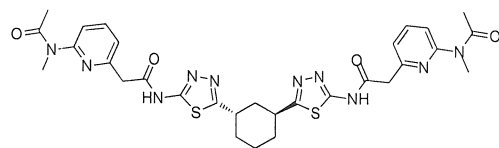




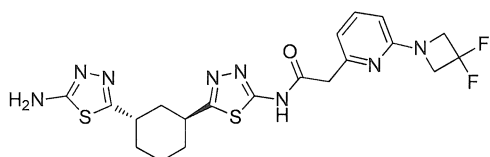




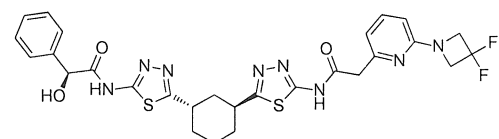
,



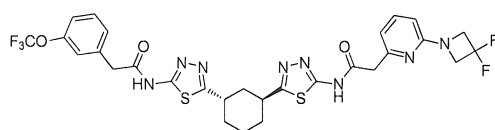
,



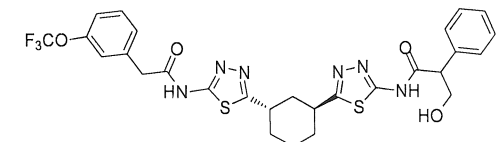
,



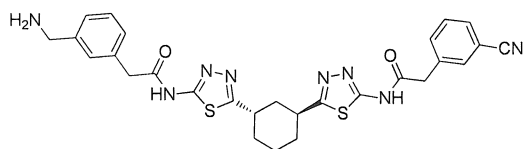
,



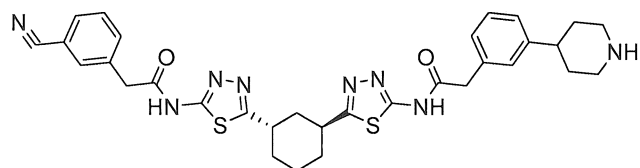
,



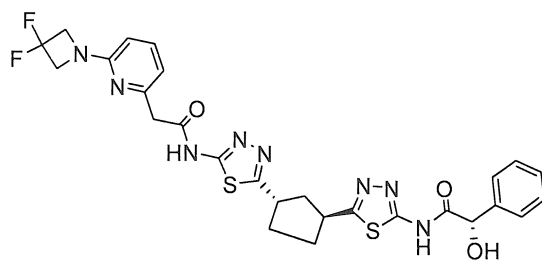
và



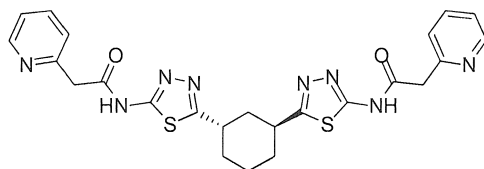
15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



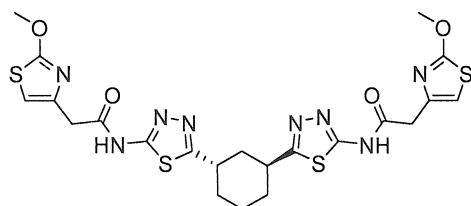
16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



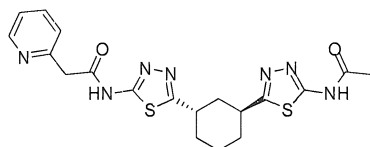
17. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



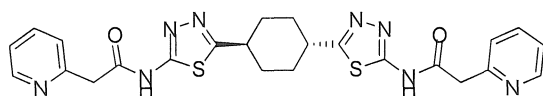
18. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



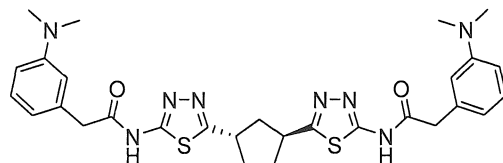
19. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



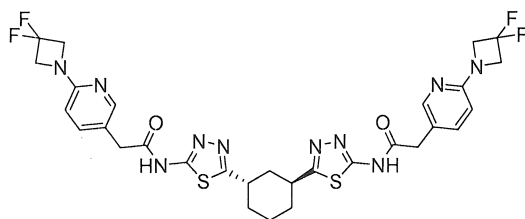
20. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



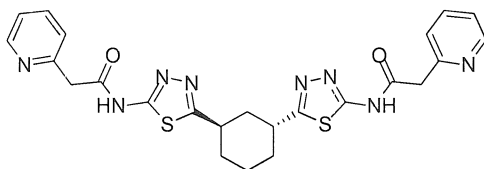
21. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



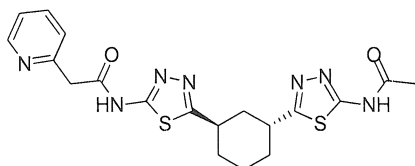
22. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



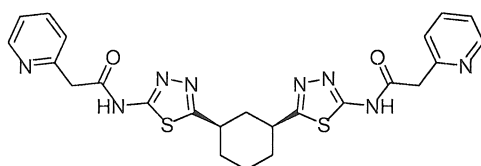
23. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



24. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



25. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là :



26. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (II) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 25 hoặc muối dược dụng của nó và chất mang dược dụng.