



(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)   
**1-0021849**

(51)<sup>7</sup> **C07C 237/30**, 237/44, 255/58, 323/63, (13) **B**  
**C07D 209/08**, 213/81, 213/82, 215/48,  
239/42, 317/58, 319/18, 333/38, 405/12,  
417/12, A61K 31/166

(21) 1-2015-01409

(22) 30.09.2013

(86) PCT/FI2013/000034 30.09.2013

(87) WO2014/053694 10.04.2014

(30) 61/708,330 01.10.2012 US

(45) 25.10.2019 379

(43) 27.07.2015 328

(73) ORION CORPORATION (FI)

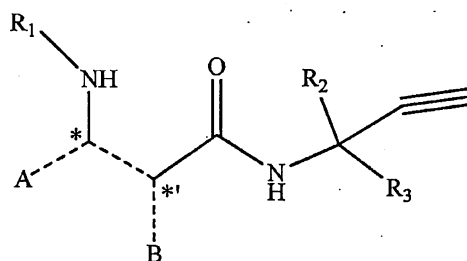
Orioninte 1, FI-02200 Espoo, Finland

(72) ARVELA, Riina (FI), HEIKKINEN, Terhi (FI), HOLM, Patrik (FI), PRUSIS, Peteris (LV), ROSLUND, Mattias (FI), SALO, Harri (FI)

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **HỢP CHẤT N-PROP-2-YNYL CARBOXAMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I; trong đó A, B, X, Y, Z, và R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub>, như được xác định trong bản mô tả; và dược phẩm chứa hợp chất này.



(I)

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất N-prop-2-ynyl carboxamit có hoạt tính dược lý, hoặc muối và este được dụng của nó, cũng như được phẩm chứa hợp chất này để điều trị các bệnh liên quan đến sự hoạt hóa thụ thể TRPA1 (Transient Receptor Potential subfamily A, member 1 - phân họ A1 điện thế thụ thể tạm thời).

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Thụ thể TRPA1 của người được phân tách dòng từ nguyên bào sợi của phổi. Thụ thể TRPA1 là kênh cation có thể thấm canxi không chọn lọc được định vị một cách có chọn lọc đến các noron cảm giác đã khử myelin tiết peptit nhạy cảm với chứng đau, biểu hiện đồng thời TRPV1, chất P và CGRP. Thụ thể TRPA1 tồn tại ở cả đầu tận ngoại vi lẫn trung tâm của các noron cảm giác. Bằng cách so sánh trình tự axit amin, đã phát hiện ra rằng thụ thể TRPA1 là thụ thể thuộc siêu họ kênh ion điện thế thụ thể tạm thời. Một nghiên cứu mới đây phát hiện thấy sự biểu hiện TRPA1 rộng hơn một chút ngay cả ở các sợi được myelin hóa.

Các nghiên cứu trên động vật khỏe mạnh cho thấy rằng thụ thể TRPA1 không được hoạt hóa trong các điều kiện sinh lý. Các chất chủ vận thụ thể TRPA1 cấp tính như dầu mù tạc và xinalaldehyt được bôi vào da sẽ gây đau và gây trạng thái cảm thụ đau cấp tính ở động vật và người khỏe mạnh. Đã biết rằng một số tình trạng sinh lý bệnh học như chứng đau thần kinh cấp và mạn tính, bệnh đái tháo đường, bệnh ung thư, chứng viêm, bệnh hen, bệnh khớp, bệnh đau nửa đầu, viêm xương khớp, chứng thiếu ngủ, và rối loạn chức năng bàng quang có khả năng sản sinh gia tăng các hoạt chất nội sinh như 4-hydroxynonenal, axetaldehyt, hydro peroxit, prostaglandin J2, prostaglandin A2, metylglyoxal, là các chất có tác dụng hoạt động như các chất chủ vận thụ thể TRPA1. Đáng quan tâm là, một vài chất chủ vận thụ thể TRPA1 cũng có thể được sản sinh thông qua quy trình không enzym liên quan đến ứng suất oxy hóa.

Thụ thể TRPA1 là kênh cation không chọn lọc có khả năng thấm canxi quan trọng. Thụ thể TRPA1 được hoạt hóa thông qua một cơ chế ít gặp trong đó các hoạt chất gắn kết

đồng hóa trị với các gốc axit amin - cystein và lysin ở đầu tận N của protein trong kênh. Sự hoạt hóa kéo dài TRPA1 sinh lý bệnh bởi các chất chủ vận có hoạt tính ở các noron cảm giác có thể gây rối loạn quá trình điều hòa canxi sợi trục gây ra bệnh sợi trục ngoại vi. Bệnh sợi trục thường được chẩn đoán ở bệnh nhân bị chứng đau mạn tính và bệnh nhân tiếp xúc với các hợp chất gây độc thần kinh trong khi làm việc. Bệnh sợi trục của các noron cảm giác thường được chẩn đoán ở bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường, những người phải chịu chứng đau mạn tính, siêu nhạy cơ học, loạn chức năng cương cứng, hội phục vết thương đã suy yếu, tình trạng tê liệt, và ở giai đoạn muộn, cần phải cắt bỏ chân.

Sự hoạt hóa thụ thể TRPA1 tiền synap kích hoạt quá trình giải phóng glutamat ra khỏi các đầu sợi trục của các noron cảm giác ở dây cột sống. Nhận thấy rằng quá trình giải phóng glutamat tăng lên sẽ gây ra chứng đau trung tâm và siêu nhạy cơ học thứ cấp. Chứng đau tự phát, siêu nhạy cơ học thứ cấp, và chứng tăng cảm giác đau do cơ học là các triệu chứng thường gặp của các bệnh nhân bị chứng đau thần kinh. Gần đây, đã phát hiện thấy các chất mang gây đột biến làm tăng chức năng thụ thể TRPA1 của người và đã chứng minh được rằng chúng làm tăng cảm giác đau thứ cấp đối với sự kích thích thụ thể TRPA1 ngoại vi, từ đó xác nhận vai trò của thụ thể TRPA1 ở cột sống trong quá trình gây cảm giác đau thứ cấp. Nghiên cứu mới đây đã chứng tỏ rằng thụ thể TRPA1 ở cột sống đóng vai trò quan trọng trong phản xạ gây viêm thần kinh, được gây ra bởi tổn thương ngoại vi. Chứng viêm thần kinh này được tăng lên ở một số bệnh như bệnh đau cơ, bệnh đau nửa đầu, hội chứng đau vùng phức hợp, đau ở mắt và quanh mắt, và bệnh mỳ đay.

Đã biết rằng sự hoạt hóa thụ thể TRPA1 ở đường dạ dày-ruột sẽ giải phóng serotonin ra khỏi các tế bào ưa crôm. Việc tăng giải phóng serotonin gây ra chứng tăng vận động ở bệnh gút. Việc điều trị ung thư bằng hoạt chất sẽ làm tăng nồng độ serotonin trong huyết tương, dẫn đến gây buồn nôn và nôn mửa. Đã biết sự hoạt hóa thụ thể TRPA1 ở đường thở góp phần làm tăng độ nhạy của noron cảm giác ở một số bệnh ở đường thở như chứng ho mạn tính, bệnh hen, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Đã biết sự hoạt hóa thụ thể TRPA1 làm giải phóng noradrenalin ra khỏi noron giao cảm hạch cổ trên. Một vài rối loạn tim mạch, như loạn nhịp tim và bệnh huyết áp cao, cũng được biết là do có sự tăng nồng độ noradrenalin trong huyết tương. Đã biết rằng thụ thể TRPA1 đóng vai trò chủ yếu trong lan truyền chứng ngứa phụ thuộc histamin. Đã biết rằng sự hoạt hóa thụ thể TRPA1 sẽ gây ra tính siêu nhạy ở điều kiện lạnh. Chứng đau do lạnh là triệu chứng thông

thường có mặt ở một số tình trạng bệnh lý như đau răng, bệnh đau cơ, hội chứng đau vùng phức hợp, đau do ung thư, và đau thần kinh. Các hợp chất điều biến thụ thể TRPA1 chọn lọc có thể được sử dụng để điều trị nhiều bệnh và triệu chứng cấp tính và mạn tính phụ thuộc vào sự hoạt hóa thụ thể TRPA1.

Nhiều hợp chất điều biến thụ thể TRPA1 khác nhau đã được mô tả trong WO2009/118596, WO2009/144548, WO2009/147079, WO2010/004390, WO2010/075353, WO2010/109287, WO2010/109329, WO2010/109328, WO2010/109334, WO2010/125469, WO2010/132838, WO2010/138879, WO2010/141805, WO2011/043954, WO2011/132017, WO2011/114184 và WO2012/085662. WO2004/060286 đề cập đến hợp chất benzamit để điều trị chứng đau và tổn thương do chấn thương.

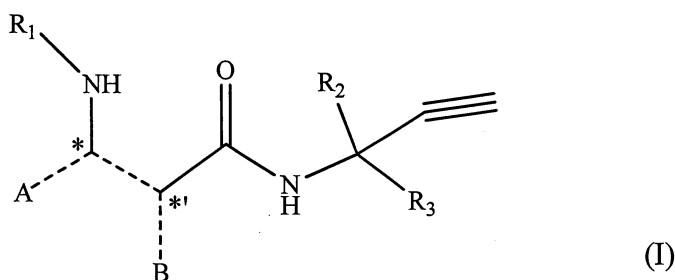
Vallin, Karl S. et al Bioorg. & Med. Chem. Letters, (2012) Vol. 22, no.17, 5485-5492 đề cập đến hợp chất N-1-alkyl-2-oxo-2-aryl amit đối kháng thụ thể TRPA1.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất điều biến thụ thể TRPA1 có thể được sử dụng để điều trị rối loạn, tình trạng bệnh lý, hoặc bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể TRPA1. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất điều biến thụ thể TRPA1 để sử dụng trong điều trị cho động vật có vú. Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất này.

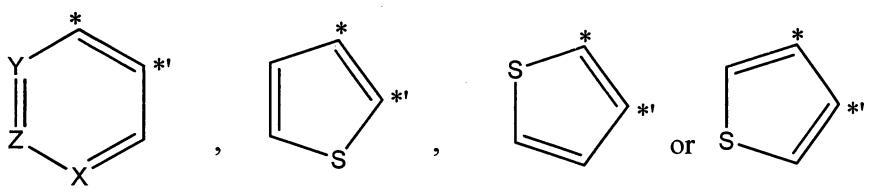
Hợp chất điều biến thụ thể TRPA1 theo sáng chế có hoạt tính được tăng cường và/hoặc độ ổn định chuyển hóa được cải thiện và/hoặc độ tan ổn định.

Sáng chế đề xuất hợp chất điều biến thụ thể TRPA1 có công thức I,



trong đó:

A và B cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra



trong đó các nguyên tử được đánh dấu \* và \*' được liên kết với gốc phân tử chính;

X là  $\text{CR}_5$  hoặc N;

Y là  $\text{CR}_6$  hoặc N;

Z là  $\text{CR}_4$  hoặc N, với điều kiện khi Y hoặc X là N, thì Z không phải là N;

$\text{R}_1$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-S}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{heteroxyclyl}$ ,  $\text{heteroxyclyl}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ,  $\text{phenyl}$ ,  $\text{phenyl}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ , hoặc  $\text{phenoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , trong đó  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{heteroxyclyl}$ , hoặc  $\text{phenyl}$  này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkoxy}$ ,  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , CN,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkyl-S-}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkyl-(S=O)-}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{alkyl-(O=S=O)-}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkylamino}$  hoặc  $\text{đi}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkylamino}$ ;

$\text{R}_2$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_3$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_4$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-S-}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylamino}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylamino}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl(C=O)}$ , CN, hoặc  $\text{heteroxyclyl}$ ;

$\text{R}_5$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-S-}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-(S=O)-}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-(O=S=O)-}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-S-}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylamino}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-(C=O)}$ , hoặc CN; và

$\text{R}_6$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , hoặc  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ;

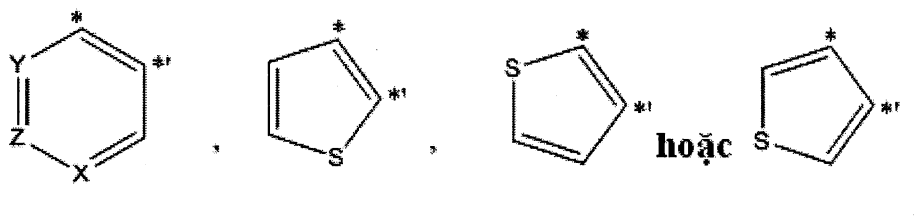
hoặc  $R_1$  và  $R_6$  cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra nhân dị vòng 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ no hoặc không no chứa 0 hoặc 1 dị nguyên tử khác được chọn từ N, O, và S ngoài nguyên tử nitơ liên kết với  $R_1$ , trong đó nhân dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là  $(C_1-C_2)$ alkyl hoặc halogen;

hoặc  $R_4$  và  $R_5$  cùng với các nguyên tử trên nhân cacbon liên kết với chúng tạo ra nhân vòng cacbon 5, 6, hoặc 7 cạnh ngưng tụ no hoặc không no hoặc nhân dị vòng 5, 6, hoặc 7 cạnh ngưng tụ no hoặc không no chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân cacbon vòng hoặc dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là  $(C_1-C_2)$ alkyl hoặc halogen;

hoặc muối được dụng hoặc este của chúng;

với điều kiện hợp chất này không phải là 2-(methylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid hoặc *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid.

Theo ít nhất một phương án, A và B cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra



trong đó

X là  $CR_5$  hoặc N;

Y là  $CR_6$  hoặc N;

Z là  $CR_4$  hoặc N;

$R_1$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl, xyclo( $C_3-C_6$ )alkyl, halo( $C_1-C_6$ )alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy( $C_1-C_6$ )alkyl, halo( $C_1-C_6$ )alkoxy( $C_1-C_6$ )alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl( $C_1-C_3$ )alkyl, phenyl, phenyl- $(C_1-C_3)$ alkyl, hoặc phenoxy( $C_1-C_6$ )alkyl, trong đó xyclo( $C_3-C_6$ )alkyl, heteroxyclyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(C_1-C_3)$ alkyl, halo( $C_1-C_3$ )alkyl,  $(C_1-C_3)$ alkoxy, xyclo( $C_3-C_6$ )alkyl,

hoặc CN;

$R_2$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl;

$R_3$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl;

$R_4$  là H, halogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy, halo $(C_1-C_6)$ alkyl, CN, hoặc heteroxyclyl;

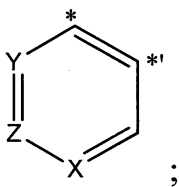
$R_5$  là H, halogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy, halo $(C_1-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkyl-S-, hoặc CN; và

$R_6$  là H hoặc halogen;

hoặc  $R_1$  và  $R_6$  cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra nhân dị vòng 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ no hoặc không no chứa 0 dị nguyên tử ngoài nguyên tử nitơ liên kết với  $R_1$ , trong đó nhân dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

hoặc  $R_4$  và  $R_5$  cùng với các nguyên tử trên nhân cacbon liên kết với chúng tạo ra nhân dị vòng 5, 6, hoặc 7 cạnh ngưng tụ no chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử là O, trong đó nhân dị vòng này không được thế.

Theo phương án khác, A và B cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra



trong đó

X là  $CR_5$  hoặc N;

Y là  $CR_6$  hoặc N;

Z là  $CR_4$  hoặc N;

$R_1$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl, xyclo $(C_3-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl $(C_1-C_3)$ alkyl, phenyl,

phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, hoặc phenoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, trong đó xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroxyclyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy, hoặc xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

R<sub>2</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

R<sub>3</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

R<sub>4</sub> là H, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, CN hoặc heteroxyclyl;

R<sub>5</sub> là H, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-, hoặc CN; và

R<sub>6</sub> là H hoặc halogen;

hoặc R<sub>1</sub> và R<sub>6</sub> cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra nhân dị vòng 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ no hoặc không no chứa 0 dị nguyên tử ngoài nguyên tử nitơ liên kết với R<sub>1</sub>, trong đó nhân dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl;

hoặc R<sub>4</sub> và R<sub>5</sub> cùng với các nguyên tử trên nhân cacbon liên kết với chúng tạo ra nhân dị vòng ngưng tụ no 5, 6 hoặc 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử là O, trong đó nhân dị vòng này không được thế.

Theo phương án khác,

X là CR<sub>5</sub> hoặc N;

Y là CR<sub>6</sub> hoặc N;

Z là CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hoặc phenyl, trong đó xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập

là halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy;

R<sub>2</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

R<sub>3</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

R<sub>4</sub> là H, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, hoặc halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

R<sub>5</sub> là H, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-S-; và

R<sub>6</sub> là H hoặc halogen;

Theo phương án khác,

X là CR<sub>5</sub> hoặc N;

Y là CR<sub>6</sub> hoặc N;

Z là CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hoặc phenyl, trong đó xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy;

R<sub>2</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

R<sub>3</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

R<sub>4</sub> là H, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy hoặc halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

R<sub>5</sub> là H, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-S-; và

R<sub>6</sub> là H hoặc halogen.

Theo phương án khác,

X là CR<sub>5</sub>;

Y là  $CR_6$ ;

Z là  $CR_4$ ;

$R_1$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl, xyclo $(C_3-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkyl, hoặc phenyl, trong đó xyclo $(C_3-C_6)$ alkyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl, hoặc  $(C_1-C_2)$ alkoxy;

$R_2$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_3$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_4$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc halo $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_5$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl,  $(C_1-C_2)$ alkoxy, halo $(C_1-C_2)$ alkyl, halo $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc  $(C_1-C_2)$ alkyl-S-; và

$R_6$  là H hoặc halogen.

Theo phương án khác,

X là  $CR_5$ ;

Y là N;

Z là  $CR_4$ ;

$R_1$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl, xyclo $(C_3-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkyl, hoặc phenyl, trong đó xyclo $(C_3-C_6)$ alkyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl, hoặc  $(C_1-C_2)$ alkoxy;

$R_2$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_3$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_4$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc halo $(C_1-C_2)$ alkyl; và

$R_5$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl,  $(C_1-C_2)$ alkoxy, halo $(C_1-C_2)$ alkyl, halo $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc  $(C_1-C_2)$ alkyl-S-.

Theo phương án khác,

X là  $\text{CR}_5$  hoặc N;

Y là  $\text{CR}_6$  hoặc N;

Z là  $\text{CR}_4$ ;

$\text{R}_1$  là phenyl, trong đó phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$  hoặc  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$ ;

$\text{R}_2$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_3$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_4$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$ , hoặc  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_5$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$ , hoặc  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl-S-}$ ; và

$\text{R}_6$  là H hoặc halogen.

Theo phương án khác,

X là  $\text{CR}_5$ ;

Y là N;

Z là  $\text{CR}_4$ ;

$\text{R}_1$  là phenyl, trong đó phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkyl}$  hoặc  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkoxy}$ ;

$\text{R}_2$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_3$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_4$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkoxy}$  hoặc  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkyl}$ ; và

$\text{R}_5$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkoxy}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkoxy}$ ; và

C<sub>2</sub>)alkoxy hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl-S-.

Theo phương án khác, X là CR<sub>5</sub>, Y là N, và Z là CR<sub>4</sub>.

Theo phương án khác, X là CR<sub>5</sub>, Y là CR<sub>6</sub>, và Z là CR<sub>4</sub>.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức I là 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinamit, 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamit, 5-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit, 5-clo-2-(2,2-đifloetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-7-(3,3,3-triflopropylamino)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamit, 6-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzo[d][1,3]đioxol-5-carboxamit, 8-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]đioxepin-7-carboxamit, 7-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamit, 2-(2,2-đifloetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)-4-(3,3,3-triflopropylamino)pyrimidin-5-carboxamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamit, 4-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamit, 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzamit, 3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamit, 3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)-benzamit, 2-(xyclobutylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)-5-(triflo metyl)benzamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)benzamit, 2-(2,2-đifloetylamin)-5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(xyclobutylamino)-3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzamit, 2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamit, 2-(xyclobutylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit, 2-(xyclobutylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-clo-2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)nicotinamit, 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)benzamit, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pe-

ntaflopropylamino)benzamid, 5-clo-2-(2,2-difloetylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 5-flo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)nicotinamid, 5-clo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)nicotinamid, N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-(triflometyl)nicotinamid, 5-xyano-2-(xyclobutylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4-xyano-2-(xyclobutylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4,5-diflo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzamid, N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-(triflometyl)benzamid, 5-metyl-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzamid, 5-clo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamin)nicotinamid, 2-(butylamin)-4,5-diflo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-brom-N-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxetylamin)benzamid, 5-clo-N-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxetylamin)benzamid, N-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-4,5-diflo-2-(2-metoxetylamin)benzamid, N-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-5-iodo-2-(2-metoxetylamin)benzamid, 2-(2-metoxetylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-benzamid, 2-(butylamin)-5-flo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-iodo-2-(2-metoxetylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-flo-2-(isobutylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 5-flo-2-(isopentylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 5-flo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2-(triflometoxy)etylamin)-benzamid, 5-flo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(4,4,4-triflobutylamin)benzamid, 3,5-diflo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamin)benzamid, 2-(2,2-difloetylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamid, 2-(2,2-diflopropylamin)-5-flo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(3,3-diflopropylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamid, 5-clo-2-(2,2-diflopropylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 5-clo-2-(3,3-diflopropylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 4,5-diflo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(neopentylamin)benzamid, 4,5-diflo-2-(isobutylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4,5-diflo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamin)benzamid, 2-(butylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(etylamin)-4,5-diflo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4,5-diflo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamin)benzamid, 4,5-diflo-2-(isopropylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, N-(3,5-dimetylhex-1-yn-3-yl)-4,5-diflo-2-(isobutylamin)benzamid, N-(3,4-dimetylpent-1-yn-3-yl)-4,5-diflo-2-(isobutylamin)benzamid, 4,5-diflo-2-(isobutylamin)-N-(3-metylhex-1-yn-3-yl)benzamid, 4-flo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamin)benzamid, N-(2-metylbut-3-yn-

2-yl)-4-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 4-metoxi-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 4-metoxi-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)-benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometoxy)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid, 5-metoxi-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid, 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(metylthio)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 2-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(neopentylamino)benzamid, 2-(*tert*-butylamino)-4,5-diflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(metylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)benzamid, 2-(metylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometoxy)benzamid, 2-(xyclopropylamino)-4,5-diflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, *N*-(3,4-dimetylpent-1-yn-3-yl)-2-(etylamino)-4,5-diflobenzamid, 2-(isobutylamino)-4,5-dimetoxi-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(2-metoxi-etylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)benzamid, 2-(xyclopropyl-amino)-4-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(xyclopropylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(isopropylamino)-5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 5-clo-3-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-metoxi-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(4,4,4-triflobutylamino)benzamid, 2-(3-metoxibenzylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(3-flobenzylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)-6-(triflometyl)-nicotinamid, 2-(butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(butylamino)-5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)benzamid, 2-(etylamino)-*N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-5-flobenzamid, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 2-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)nicotinamid, 2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamid, 2-(etylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)nicotinamid, 4-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflo-metyl)pyrimidin-5-carboxamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(*tert*-pentylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamid, 4-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamid, 2-(*tert*-

*butylamino*)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit, 6-clo-2-  
(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 6-clo-2-(etylamino)-*N*-(2-  
metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-  
morpholinonicotinamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-6-  
(triflometyl)nicotinamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-  
yl)metylamino)-6-(triflometyl)-nicotinamit, 2-(xyclopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-  
yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit, 2,3-dimetyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-1H-indol-7-  
carboxamit, *N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-1H-indol-7-carboxamit, *N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-  
1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-carboxamit, 2-(3-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-  
yl)nicotinamit, 2-(2-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(4,4-  
difloxyclohexylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-brom-*N*-(2-metylbut-3-yn-  
2-yl)-2-(propylamino)benzamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-  
2-ylamino)nicotinamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(propylamino)thiophen-3-carboxamit,  
*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)-nicotinamit, 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-  
metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit, 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-  
(phenylamino)nicotinamit, 2-(butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)thiophen-3-  
carboxamit, 2-(4-flophenyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, *N*-(2-metylbut-  
3-yn-2-yl)-4-(2,2,3,3,3-pentaflorpropylamino)pyrimidin-5-carboxamit, 2-(3,3-difloxyclob-  
utylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 3-((4-clophenyl)amino)-*N*-(2-metylbut-  
3-yn-2-yl)isonicotinamit, 2-(3,3-diflorpropylamino)-3,5-diflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-  
yl)benzamit, 3-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)thiophen-2-carboxamit, 5-flo-*N*-  
(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3-metylisothiazol-5-ylamino)nicotinamit, 5-clo-*N*-(2-metylbut-  
3-yn-2-yl)-2-(pyridin-3-ylamino)nicotinamit, 5-clo-2-(3,3-difloxyclobutylamino)-*N*-(2-  
metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(6-xyclopentylpyridin-3-ylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-  
3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3,3-difloxyclo-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflo-  
metyl)nicotinamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenetylamino)nicotinamit, *N*-(2-  
metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3-phenylpropyl-amino)nicotinamit, 5-flo-2-(3-(4-  
flophenoxy)propylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-flo-2-(2-(4-  
flophenoxy)etylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-clo-2-(3-  
etoxypropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(2-*tert*-butoxyetylamino)-5-  
clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-clo-2-(2-etoxyetylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-  
2-yl)nicotinamit, 2-(3-flo-4-metyl-phenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-

(3-clo-4-metoxyphenyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3,5-diflophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3,3-difloxylobutylamino)-5-(diflometyl)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-brom-2-(etyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-etoxy-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid, 2-(*tert*-butylamino)-5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3,3-difloxylobutylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-flo-2-(4-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(1,1,1-triflopropan-2-ylamino)nicotinamit, 4-(4-clophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(4-(triflometyl)phenylamino)pyrimidin-5-carboxamid, 2-(*tert*-butylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3,3-difloxylobutyl-amino)-*N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-5-flonicotinamit, 2-(3,3-difloxylobutylamino)-5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3-flo-5-metoxyphenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3-flo-5-metoxyphenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3-clo-5-metoxyphenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3-clo-5-metoxyphenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 2-(2-flo-3-metoxyphenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(2-flo-3-metoxyphenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 5-flo-2-(4-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit, 2-(2,4-diflophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(2,4-diflophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 5-flo-2-(3-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-flo-2-(3-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 5-clo-2-(3,3-difloxylobutylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3-xyanophenyl-amino)-5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(2-flo-5-metoxyphenyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(2-flo-5-metoxyphenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3-xyano-4-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3-xyano-4-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 2-(3-xyano-5-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(2-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3,5-diflophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3-xyano-5-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 2-(2-clo-5-metoxyphenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(2-clo-5-metoxyphenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, *N*-(3-metylpent-1-

yn-3-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit, 2-(4,4-đifloxylohexylamino)-*N*-(3-metylpen-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3-clo-4-metoxypheylamino)-*N*-(3-metylpen-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)-*N*-(3-metylpen-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3,4-điflophenylamino)-*N*-(3-metylpen-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)-*N*-(3-metylpen-1-yn-3-yl)nicotinamit, hoặc 2-(4-flophenylamino)-*N*-(3-metylpen-1-yn-3-yl)nicotinamit.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa như được chỉ ra dưới đây. Thuật ngữ “ít nhất một” được sử dụng với nghĩa dưới đây dùng để chỉ một hoặc một vài, như một. Ví dụ, thuật ngữ “ít nhất một flo” dùng để chỉ một hoặc một vài nguyên tử flo, ví dụ ba, hai, hoặc một nguyên tử flo, như ba nguyên tử flo.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon no có gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl bao gồm metyl và etyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon no có gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl và isopropyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon no có gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl và *tert*-butyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon no có gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa 1, 2, 3, 4, hoặc 5, nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, *tert*-pentyl, và

neopentyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon no có gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, *tert*-pentyl, neopentyl và *n*-hexyl.

Thuật ngữ “xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hydrocacbon no có vòng gốc, chứa 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nguyên tử oxy. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkoxy bao gồm metoxy và etoxy.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nguyên tử oxy. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, và *n*-propoxy.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ an (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nguyên tử oxy. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, và *tert*-butoxy.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ an (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nguyên tử oxy. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, 2,2-đimetylpropoxy, và 3-metylbutoxy.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nguyên tử oxy. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, 2,2-đimetylpropoxy, 3-metylbutoxy, và

*n*-hexoxy.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl-S-”, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-S-”, “(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl-S-”, hoặc “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ an (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)nhóm alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nguyên tử lưu huỳnh. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl-S-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-S-, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl-S-, hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S- bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiometyl, thioetyl, thiopropyl, và thiobutyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl(C=O)” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nhóm cacbonyl. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetyl, etylcacbonyl, propylcacbonyl, và isopropylcacbonyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này. Khi có một vài nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, thì các nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy này có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxymetyl, etoxymetyl, propoxymetyl, 2-metoxetyl, 2-etoxetyl, 2,2-đimetoxetyl, 1-metyl-2-propoxetyl, 1-metoxyl-1-metyletyl, và 4-metoxylbutyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylthiometyl, etylthiometyl, propylthiometyl, 2-metylthioetyl, 2-etylthioetyl, 2,2-đimetylthioetyl, 1-metyl-2-propylthioetyl, 1-metylthio-1-metyletyl, và 4-metylthiobutyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl-(S=O)-” hoặc “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-(S=O)-” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nhóm sulfoxit. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl-(S=O)- hoặc C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-(S=O)- bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylsulfoxit, etylsulfoxit, propylsulfoxit, và isopropylsulfoxit.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl-(O=S=O)-” hoặc “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-(O=S=O)-” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nhóm sulfon. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl-(O=S=O)- hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-(O=S=O)- bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylsulfon, etylsulfon, propylsulfon, và isopropylsulfon.

Thuật ngữ “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl”, “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl”, “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl”, “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl”, hoặc “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một halogen, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, hoặc nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này. Khi có một vài nguyên tử halogen, thì các halogen bắt có thể được gắn vào cùng hoặc nguyên tử cacbon khác nhau và các nguyên tử halogen có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về halo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, hoặc halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, điflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2,2-đifloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,2,2-trifloetyl, 3-flopropyl, 1,1-điflopropyl, 1,3-điflopropyl, 2,2-điflopropyl, 3,3-điflopropyl, 3,3,3-triflopropyl, 2,2,3,3,3-pentaflorpropyl, 4,4,4-triflobutyl, 1,1,1-triflo-2-metylpropanyl, và 1,1,1-triflopropan-2-yl.

Thuật ngữ “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nguyên tử lưu huỳnh. Ví dụ cụ thể về halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S- bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometanthiol, 1-floetanthiol, 2-floetanthiol, và 1-flopropan-2-thiol.

Thuật ngữ “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkoxy”, “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy”, “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoxy” hoặc “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nguyên tử halogen liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoxy, hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này. Khi có một vài nguyên tử halogen, thì các nguyên tử halogen này có thể được gắn vào cùng hoặc nguyên tử cacbon khác nhau và các nguyên tử halogen có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về halo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoxy, hoặc halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometoxy, điflometoxy, triflometoxy, 2-floetoxo, 2,2,2-trifloetoxo, 3-flopropoxy, 3,3,3-triflopropoxy, và 4-flobutoxy.

Thuật ngữ “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này. Khi có một vài nhóm halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, the halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy các nhóm có thể được gắn vào cùng hoặc nguyên tử cacbon khác nhau và nhóm halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometoxymetyl, diflometoxymetyl, triflometoxymetyl, và 2-triflometoxyetyl.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này. Khi có một vài nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, các nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy có thể được gắn vào cùng hoặc nguyên tử cacbon khác nhau và các nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxymetoxo, propoxymetoxo, 2-metoxyetoxo, 2-etoxyetoxo, 2-butoxyetoxo, 2,2-đimetoxyetoxo, 1-metyl-2-propoxyetoxo, 2-metoxypropoxo, và 4-metoxybutoxy.

Thuật ngữ “(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một hoặc hai nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nhóm amino. Khi có hai nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, thì các nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl này có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ cụ thể về (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *N*-metylamino, *N*-etylamino, *N*-butylamino, *N,N*-đimetylamin, và *N,N*-đietylamino.

Thuật ngữ “halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một hoặc hai nhóm halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, được liên kết với nhóm amino. Khi có hai nhóm halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, thì các nhóm halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl có thể là giống hoặc khác nhau. Khi có một nhóm halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, thì nhóm được liên kết với nhóm amino có thể là H hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl. Ví dụ cụ thể về halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 3,3,3-triflopropylamino và 2,2-đifloetyl(metyl)amino.

Thuật ngữ “heterocyclyl” hoặc “nhân dị vòng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm một vòng 5, 6, hoặc 7 cạnh no hoặc không no chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử trên nhân, mỗi nhóm độc lập được chọn từ N, O, và S hoặc để chỉ nhóm hai vòng 8, 9, hoặc 10 cạnh no hoặc không no chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử trên nhân, mỗi nhóm độc lập được

chọn từ N, O, và S. Ví dụ cụ thể về heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, morpholino, pyridin-3-yl, và 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm heteroxyclyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ cụ thể về heteroxyclyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl, morpholinomethyl, và 3-(pyrrolidin-1-yl)propyl.

Thuật ngữ “phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm phenyl, được liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ cụ thể về phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl và phenethyl.

Thuật ngữ “phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm phenyl, liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ cụ thể về phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenoxy.

Thuật ngữ “phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một nhóm phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, như được xác định trong bản mô tả này, được liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ cụ thể về phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenylmethoxymethyl, phenylmethoxyethyl, phenylethoxyethyl, phenylmethoxypropyl, và phenylethoxyethyl.

Thuật ngữ “phenoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm phenyl, như được xác định trong bản mô tả này, liên kết với nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “phenoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm phenoxy, được liên kết với nhóm (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ cụ thể về phenoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenoxyethyl, phenoxyethyl, và phenoxypropyl.

Thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất

có công thức I.

Thuật ngữ “muối được dụng” theo sáng chế bao gồm các dạng muối bazơ và axit có hoạt tính điều trị, không độc, mà hợp chất có công thức I có khả năng tạo ra với cả bazơ và axit hữu cơ lẫn vô cơ. Ví dụ cụ thể về dạng muối cộng bazơ được dụng, ví dụ, các muối kim loại hoặc amin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối amoni, lithi, natri, kali, canxi, magie, nhôm và muối kẽm, các muối với các bazơ hữu cơ, như các muối N-metyl-D-glucamin, hydrabamin và các muối với axit amin, như arginin, lysin, và các muối tương tự. Ví dụ cụ thể về các muối cộng axit được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clorua, bromua, sulfat, nitrat, phosphat, sulfonat, metan sulfonat, format, tartrat, maleat, xitrat, benzoat, salixilat, ascorbat, axetat và oxalat, fumarat, và suxinat.

Các este được dụng, khi dùng, có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết bằng cách sử dụng các axit được dụng thường gặp trong lĩnh vực dược phẩm và giữ được các đặc tính dược lý của dạng tự do. Ví dụ không giới hạn về các este này bao gồm các este của các rượu béo hoặc thơm. Ví dụ cụ thể về các este được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, và benzyl các este.

Sáng chế bao gồm toàn bộ chất đồng phân dị hình có thể có, ví dụ các chất đồng phân Z và E (các chất đồng phân *cis* và *trans*), của các hợp chất, cũng như toàn bộ các chất đồng phân dị cấu quang học có thể có, như các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh, của các hợp chất. Ngoài ra, sáng chế bao gồm cả các chất đồng phân riêng lẻ lẫn hỗn hợp bất kỳ của chúng, như hỗn hợp raxemic. Các chất đồng phân riêng lẻ có thể thu được bằng cách sử dụng các dạng đồng phân tương ứng của hợp chất ban đầu hoặc chúng có thể được phân tách riêng sau khi điều chế hợp chất cuối theo các phương pháp tách thông thường. Để tách riêng các chất đồng phân dị cấu quang học, như các chất đồng phân đối ảnh, từ hỗn hợp của chúng, các phương pháp phân giải thông thường, ví dụ, kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký không đối xứng điều chế, có thể được sử dụng.

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng nhiều quy trình tổng hợp theo phương pháp tương tự với, hoặc theo các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành bằng cách sử dụng các hợp chất ban đầu thích hợp. Tham khảo Sơ đồ 1, hợp chất có công

thức I có thể được điều chế từ este thơm của axit 1-amino-2-carboxylic được thế (1) hoặc este thơm của axit 1-halo-2-carboxylic (2) thích hợp. Tham khảo Sơ đồ 2, cùng một hợp chất có thể được điều chế từ axit carboxylic tương ứng. Nhóm thế của amin,  $R_1$ , có thể được gắn vào nhân thơm, ví dụ, sử dụng một số phương pháp A-F.

A. Amin hóa khử, sử dụng aldehyt thích hợp và chất khử, như natri tris(axetoxy)borohydrua hoặc natri xyanoborohydrít.

B. Sử dụng quy trình hai bước trong đó amin được axyl hoá bằng cách sử dụng phương pháp axyl hóa thích hợp, và sau đó được khử bằng chất khử thích hợp, như phức chất boran đimetyl sufit.

C. Khi hợp chất ban đầu là este: quá trình alkyl hóa, sử dụng chất alkyl hóa thích hợp, như alkyl halogenua hoặc alkyl sulfonat este.

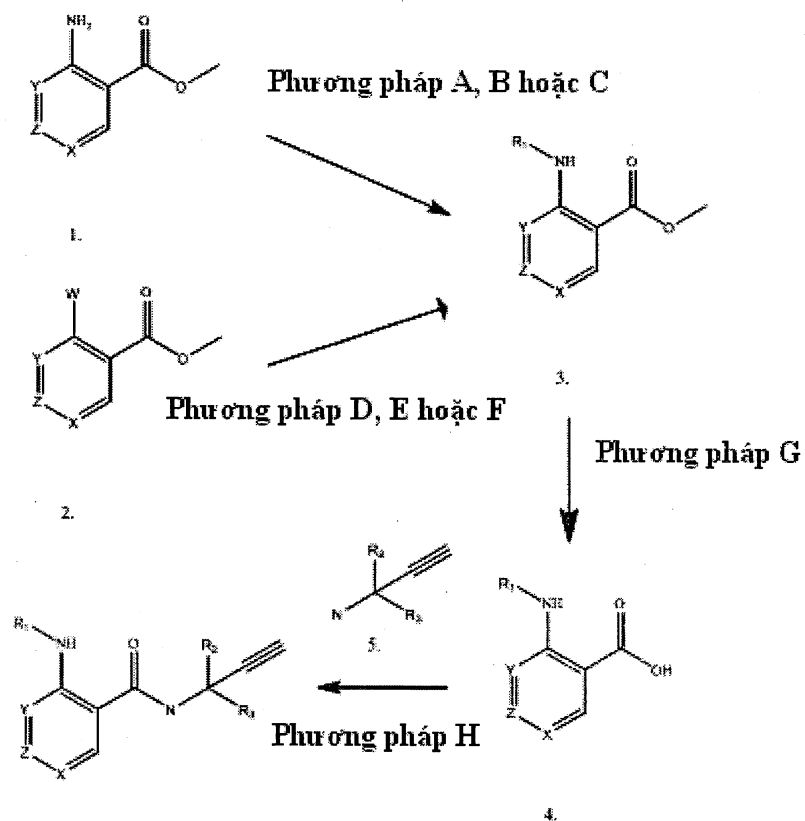
D. Các điều kiện của phản ứng Buchwald-Hartwig, sử dụng amin thích hợp và hệ xúc tác Pd thích hợp.

E. Thế nhân thơm, sử dụng amin thích hợp, nhất là khi Y là N, và W is F hoặc Cl.

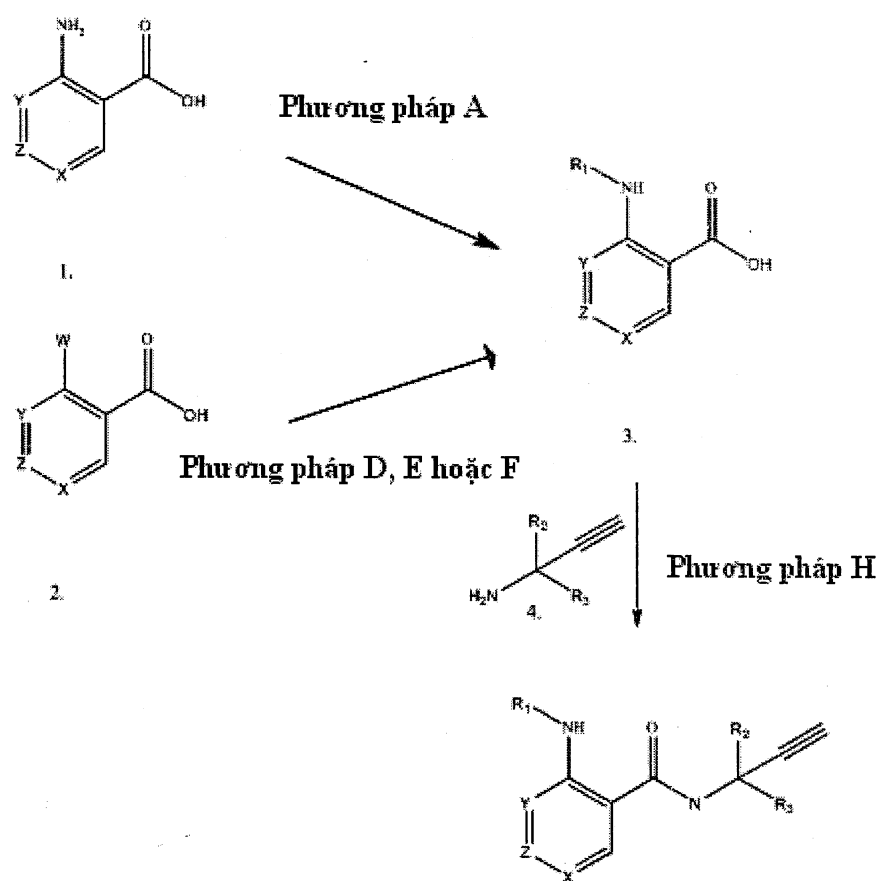
F. Các điều kiện của phản ứng Ullman thông qua đồng, sử dụng amin thích hợp và nguồn Cu(I), khi W là Cl, Br, I, hoặc nhóm dôi chuyển thích hợp khác.

G. Trong các trường hợp khi este được sử dụng, thì este được thủy phân để thu được axit tương ứng.

H. Axit carboxylic có thể được chuyển hoá thành amit bằng cách sử dụng amin thích hợp và một vài phương pháp ghép cặp amit đã biết, hoặc bằng cách chuyển hóa axit carboxylic thành axyl clorua tương ứng, để thu được các amit có công thức I.



Sơ đồ 1

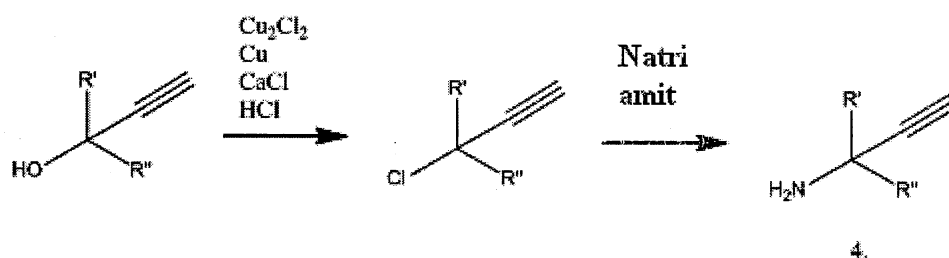


## Sơ đồ 2

Theo cách khác, phản ứng ghép cặp amit có thể được thực hiện trước khi thực hiện thế nhân thơm và gắn nhóm thế amin thích hợp.

Theo cách tương tự, các phương pháp nêu trên có thể được áp dụng khi nhân thơm là dị vòng có năm cạnh, như tiophen, pyrol, tiazol, oxazol hoặc pyrazol.

Các hợp chất ban đầu được nêu trên, có công thức 1 và 2, hiện có trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách quy trình tổng hợp đã biết trong tài liệu chuyên ngành. Các amin cần thiết có công thức 4, mạch nhánh ở vị trí □, hiện có trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được minh họa trong Sơ đồ 3. (Kopka et. al., *Journal of Organic Chemistry*, 1980, vol. 45, 4616 - 4622).



## Sơ đồ 3

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng hợp chất ban đầu hoặc trung gian bất kỳ trong các phản ứng đã nêu trên có thể được bảo vệ, nếu cần, theo cách đã biết trong lĩnh vực này. Các nhóm chức được bảo vệ bất kỳ sau đó được khử bảo vệ theo cách đã biết trong lĩnh vực này.

Các quy trình tổng hợp đã nêu trên là nhằm minh họa cho quy trình điều chế hợp chất có công thức I và quy trình điều chế bởi các cách không được giới hạn, tức là, còn có các phương pháp tổng hợp có thể có khác mà thuộc hiểu biết thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức I có thể được chuyển hóa, nếu muốn, thành các dạng muối hoặc este được dụng của chúng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được giải thích chi tiết hơn bằng các ví dụ dưới đây. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế đã được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ.

Phương pháp sắc ký nhanh pha thuận và pha đảo được thực hiện bằng cách sử dụng các thiết bị CombiFlash cùng với các cột Redisep có bán trên thị trường (Teledyne ISCO). Bước tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế được thực hiện bằng hệ thống tinh chế tự động HPLC Waters điều chế /MS được trang bị cột XBridge Prep C18 (5 $\mu$ m, 30 x 150mm). Thông thường, gradien của nước/axetonitril với 0,1% axit formic được sử dụng làm dung môi rửa giải. Bước gia nhiệt bằng vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng do Biotage sản xuất. Cấu trúc của các hợp chất được xác nhận bằng phương pháp  $^1\text{H}$  NMR. Phổ được đo bằng thiết bị Bruker Avance 400. Phân tích LC-MS được thực hiện bằng cách sử dụng Waters Acquity UPLC/MS với bộ phận phát hiện SQD hoặc TQ, thiết bị Waters 2690 Micromass ZQ4000 hoặc Agilent 1100 Series LC/MS.

Các chữ viết tắt thông thường dưới đây được sử dụng: EDCI = 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua, DIPEA = N,N-diisopropyletylamin, HOBt = 1-hydroxybenzotriazol, DCM = điclorometan, EtOAc = etyl axetat, DMF = N,N-dimetylformamit, DCE = 1,2-dicloetan, NMP = N-metylpyrrolidon, MeOD-*d* = metanol được đơteri hóa,  $\text{CDCl}_3$ -*d* = cloform được đơteri hóa, HATU = (1-[bis(dimetylamin)-metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat), can = a xetonitril, LiHMDS = lithi hexametyl-đisilazit, THF = tetrahydrofuran,  $\text{BH}_3$ -DMS = boran dimetylsulfua.

Ví dụ 1: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-nicotinamit

Bước 1: Axit 5-flo-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinic

Axit 2-clo-5-flopyridin-3-carboxylic (0,800g, 4,56mmol), 3,3,3-triflopropylamin hydrochlorua (1,022g, 6,84mmol), kali cacbonat (1,071g, 7,75mmol), đồng(I) bromua (0,033g, 0,228mmol), đồng (0,017g, 0,273mmol) và N,N-dimetyl formamit (13mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 150°C

trong 60 phút ở độ hấp thụ cao. DCM và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl. Các lớp được phân tách và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô để thu được 1,054g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD-*d*)  $\delta$ ppm 2,36 - 2,61 (m, 2 H) 3,77 (t, 2 H) 7,92 - 8,12 (m, 2 H) 8,17 - 8,30 (m, 1 H).

**Bước 2: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino) nicotinamit**

Axit 5-flo-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinic (1000mg, 3,97mmol), điclometan (30mL), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (912mg, 4,76mmol), 1-hydroxybenzotriazol (536mg, 3,97mmol), *N,N*-điisopropyletylamin; DIPEA (0,424mL, 2,432mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (1,381mL, 7,93mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M, HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 673mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*)  $\delta$ ppm 1,67 - 1,80 (s, 6 H) 2,34 - 2,57 (m, 2 H) 2,41 (s, 1H) 3,62 - 3,76 (m, 2 H) 5,97 (br. s., 1 H) 7,32 (dd, 1 H) 8,00 (br. s., 1 H) 8,13 (d, 1 H).

Ví dụ 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino) nicotinamit

**Bước 1: Axit 5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinic**

Hỗn hợp chứa axit 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (0,32g, 1,42mmol), 3,3,3-triflopropylamin hydroclorua (0,36g, 2,41mmol), đồng (5,4mg, 0,085mmol), đồng(I)bromua (10,2mg, 0,071mmol) và kali cacbonat (0,33g, 2,41mmol) trong DMF (2mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 0,102 g.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 2,57 (qt, 2 H), 3,86 (t, 2 H), 8,36 (d, 1 H), 8,53 (d, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-nicotinamit

Hỗn hợp chứa axit 5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinic (102mg, 0,34mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,039mL, 0,37mmol), EDCI (78mg, 0,405), DIPEA (0,12mL, 0,68mmol) và HOBt (23mg, 0,17mmol) trong DMF (2mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 61mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,75 (s, 6 H), 2,40 - 2,54 (m, 2 H), 2,42 (s, 1H), 3,72 - 3,81 (m, 2 H), 6,19 (bs, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 8,43 (dd, 1 H), 8,62 (t, 1 H).

Ví dụ 3: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid

Bước 1: Axit 5-clo-2-(propylamino)benzoic

Axit 2-amino-5-clobenzoic (1,166mmol, 0,2 g) được hoà tan trong DCE khô, propionaldehyt (1,224mmol, 0,089mL) và axit axetic băng (2,91mmol, 0,167mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ . Natri triaxetoxyl borohyđrua (2,331mmol, 0,494 g) được bổ sung một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng nước và pha nước được rửa bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được chiết bằng dung dịch nước  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  và NaCl và cuối cùng làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 71mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,03 (t, 3 H) 1,71 (tq, 2 H) 3,17 (t, 2 H) 6,64 (d, 1 H) 7,32 (dd, 1 H) 7,93 (d, 1 H).

Bước 2: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid

Axit 5-clo-2-(propylamino)benzoic (0,332mmol, 71 mg), DIPEA (0,399mmol, 0,069mL), HOBt (0,432mmol, 58,4 mg), 1,1-đimetylpropargylamin (0,399mmol,

0,042mL), và EDCI (0,432mmol, 83 mg) được hòa tan trong DCM (5mL). Phản ứng được khuấy qua đêm và chiết ba lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 35mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,99 (t, 3 H) 1,66 (tq, 2 H) 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,07 (t, 2 H) 6,03 (br. s., 1 H) 6,59 (d, 1 H) 7,20 (dd, 1 H) 7,24 (d, 1 H) 7,45 (d, 1 H).

#### Ví dụ 4: 5-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

##### Bước 1: Axit 5-clo-2-(isopropylamino)benzoic

Axit 2,5-điclobenzoic (1,309mmol, 250 mg), propan-2-amin (2,62mmol, 0,223mL), kali axetat (2,62mmol, 257 mg), đồng(II) axetat monohydrat (0,131mmol, 26,1 mg) và trietylamin (1,571mmol, 0,219mL) trong 3mL DMF được gia nhiệt đến nhiệt độ 180°C trong 50 phút bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch được axit hóa bằng HCl và chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi và sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 1,25 (d, 6 H) 3,73 (spt, 1 H) 6,75 (d, 1 H) 7,29 (dd, 1 H) 7,81 (d, 1 H).

##### Bước 2: 5-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Hỗn hợp phản ứng (405mg) chứa axit 5-clo-2-(propylamino)benzoic, DIPEA (0,682mmol, 0,119mL), HOBt (0,739mmol, 100 mg), 1,1-đimetylpropargylamin (0,682mmol, 0,072mL), và EDCI (0,739mmol, 142 mg) được hòa tan trong DCM (5mL). Phản ứng được khuấy qua đêm, pha loãng bằng DCM và chiết ba lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 4mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,23 (d, 6 H) 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,61 (spt, 1 H) 6,00 (br. s., 1 H) 6,62 (d, 1 H) 7,20 (dd, 1 H) 7,24 (d, 1 H).

Ví dụ 5: 5-clo-2-(2,2-đifloetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Axit 5-clo-2-(2,2-đifloetylamin)benzoic

Metyl 2,5-điclobenzoat (0,975mmol, 0,2 g), 2,2-đifloetylamin (1,951mmol, 0,138mL), kali axetat (1,951mmol, 191 mg), đồng(II) axetat monohydrat (0,098mmol, 0,019 g) và trietylamin (1,171mmol, 0,163mL) trong DMF (4mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 180°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 84,1mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 3,67 (td, 2 H) 6,01 (tt, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 7,85 (d, 1 H).

Bước 2: 5-clo-2-(2,2-đifloetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Axit 5-clo-2-(2,2-đifloetylamin)benzoic (0,357mmol, 84,1 mg), DIPEA (0,428mmol, 0,075mL), HOBT (0,464mmol, 62,7 mg), 1,1-đimetylpropargylamin (0,428mmol, 0,045mL), và EDCI (0,464mmol, 89 mg) được hòa tan trong DCM (5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, pha loãng bằng DCM và chiết hai lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 95mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 1,68 (s, 6 H) 2,67 (s, 1 H) 3,61 (td, 2 H) 6,00 (tt, 1 H) 6,83 (d, 1 H) 7,28 (dd, 1 H) 7,48 (d, 1 H).

Ví dụ 6: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-7-(3,3,3-triflopropylamin)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-carboxamid

Bước 1: Axit 7-(3,3,3-triflopropylamin)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-carboxylic

Axit 7-amino-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-carboxylic (0,512mmol, 100 mg) được hoà tan trong DCE khan (7mL). Axit axetic băng (1,281mmol, 0,073mL) và 3,3,3-triflopropanal (0,666mmol, 0,057mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Natri triaxetoxyl borohydrat (1,025mmol, 0,217 g) được bổ sung một phần và hỗn hợp phản ứng được

khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng dung dịch nước axit và nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. Hợp chất mong muốn thu được với hiệu suất định lượng.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 2,50 (qt, 2 H) 3,44 (t, 2 H) 4,17 4,20 (m, 2 H) 4,27 4,31 (m, 2 H) 6,19 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-7-(3,3,3-triflopropylamino)-2,3-đihydrobenzo[*b*][1,4]đioxin-6-carboxamit

Axit 7-(3,3,3-triflopropylamino)-2,3-đihydrobenzo[*b*][1,4]đioxin-6-carboxylic (0,512mmol, 149 mg), DIPEA (0,614mmol, 0,107mL), HOBT (0,665mmol, 90 mg), 1,1-dimetylpropargylamin (0,614mmol, 0,065mL), và EDCI (0,665mmol, 128 mg) được hòa tan trong DCM (5mL). Phản ứng được khuấy qua đêm và chiết hai lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được phân tách bằng thiết bị phân tách pha, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 126mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 1,56 (s, 6 H) 2,49 (qt, 2 H) 2,64 (s, 1 H) 3,37 (t, 2 H) 4,15 4,21 (m, 2 H) 4,23 4,32 (m, 2 H) 6,21 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H).

Ví dụ 7: 6-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzo[*d*][1,3]đioxol-5-carboxamit

Bước 1: Axit 6-(isobutylamino)benzo[*d*][1,3]đioxol-5-carboxylic

Axit 6-aminobenzo[*d*][1,3]đioxol-5-carboxylic (0,828mmol, 150 mg) được hoà tan trong DCE khan (7mL). Isobutyralđehyt (0,994mmol, 0,091mL) và axit axetic băng (2,07mmol, 0,119mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Natri triaxetoxyl borohyđrua (1,656mmol, 351 mg) được bổ sung một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, chiết bằng dung dịch nước axit và nước muối và cuối cùng làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 143mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 1,03 (d, 6 H) 1,93 (spt, 1 H) 2,99 (d, 2 H) 5,89

(s, 2 H) 6,30 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H).

**Bước 2:** 6-(isobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzo[d][1,3]đioxol-5-carboxamit

Axit 6-(isobutylamino)benzo[d][1,3]đioxol-5-carboxylic (0,603mmol, 143 mg), DIPEA (0,723mmol, 0,126mL), HOBt (0,784mmol, 106 mg), 1,1-đimetyl-propargylamin (0,723mmol, 0,076mL), và EDCI (0,784mmol, 150 mg) được hòa tan trong DCM (5mL). Phản ứng được khuấy qua đêm và chiết hai lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được phân tách bằng thiết bị phân tách pha, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 106mg hợp chất mong muốn với hiệu suất bằng 58%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 1,02 (d, 6 H) 1,66 (s, 6 H) 1,91 (tspt, 1 H) 2,63 (s, 1 H) 2,93 (d, 2 H) 5,87 (s, 2 H) 6,31 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H).

**Ví dụ 8:** 8-(isobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]đioxepin-7-carboxamit

**Bước 1:** Axit 8-(isobutylamino)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]đioxepin-7-carboxylic

Axit 8-amino-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]đioxepin-7-carboxylic (0,717mmol, 150 mg) được hoà tan trong DCE khan (7mL). Isobutyraldehyt (0,860mmol, 0,079mL) và axit axetic băng (1,793mmol, 0,103mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Natri triaxetoxo borohyđrua (1,434mmol, 304 mg) được bổ sung một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, chiết bằng dung dịch nước axit và nước muối và cuối cùng làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. Hợp chất mong muốn thu được với hiệu suất định lượng.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 1,02 (d, 6 H) 1,92 (tspt, 1 H) 2,00 (s, 1 H) 2,14 (m, 2 H) 2,95 (d, 2 H) 4,06 (m, 2 H) 4,21 (m, 2 H) 6,26 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H).

**Bước 2:** 8-(isobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]đioxepin-7-carboxamit

Axit 8-(isobutylamino)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]đioxepin-7-carboxylic (0,716mmol, 190 mg), DIPEA (0,859mmol, 0,150mL), HOBT (0,931mmol, 126 mg), 1,1-đimethylpropargylamin (0,859mmol, 0,090mL), và EDCI (0,931mmol, 178 mg) được hòa tan trong DCM (5mL). Phản ứng được khuấy qua đêm và chiết hai lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được phân tách bằng thiết bị phân tách pha, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và phương pháp HPLC điều chế để thu được 129,2mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,97 (d, 6 H) 1,71 (s, 6 H) 1,92 (tspt, 1 H) 2,11 2,23 (m, 2 H) 2,36 (s, 1 H) 2,88 (dd, 2 H) 4,04 4,14 (m, 2 H) 4,16 4,25 (m, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 6,26 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,49 (br. t., 1 H).

Ví dụ 9: 7-(isobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-carboxamit

Bước 1: Axit 7-(isobutylamino)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-carboxylic

Axit 7-amino-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-carboxylic (0,769mmol, 150 mg) được hoà tan trong DCE khan (7mL). Isobutyralđehyt (0,922mmol, 0,084mL) và axit axetic băng (1,921mmol, 0,110mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Natri triaxetoxyl borohyđrua (1,537mmol, 326 mg) được bổ sung một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, chiết bằng dung dịch nước axit và nước muối và cuối cùng làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. Hợp chất mong muốn thu được với hiệu suất định lượng.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 1,02 (d, 6 H) 1,92 (tspt, 1 H) 2,93 (d, 2 H) 4,12 4,20 (m, 2 H) 4,23 4,31 (m, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H).

Bước 2: 7-(isobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-carboxamit

Axit 7-(isobutylamino)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-carboxylic (0,768mmol, 193 mg), DIPEA (0,922mmol, 0,161mL), HOBT (0,998mmol, 135 mg), 1,1-đimethylpropargylamin (0,922mmol, 0,097mL), và EDCI (0,998mmol, 191 mg) được hòa

tan trong DCM (5mL). Phản ứng được khuấy qua đêm và chiết hai lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được phân tách bằng thiết bị phân tách pha, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 178mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 1,01 (d, 6 H) 1,66 (s, 6 H) 1,90 (tspt, 1 H) 2,63 (s, 1 H) 2,87 (d, 2 H) 4,14 4,20 (m, 2 H) 4,22 4,27 (m, 2 H) 6,16 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H).

Ví dụ 10: 2-(2,2-đifloetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamid

Bước 1: Axit 2-(2,2-đifloetylamin)-5-(triflometyl)benzoic

Axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic (1,781mmol, 0,40 g), 2,2-điflo-etanamin (3,56mmol, 0,251mL), kali axetat (3,56mmol, 0,350 g), đồng(II) axetat monohydrat (0,178mmol, 36 mg), trietylamin (1,781mmol, 0,248mL) trong DMF (6mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 180°C trong 25 phút bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và dung dịch được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc, làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 238mg hợp chất mong muốn với hiệu suất bằng 50%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  và  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 3,68 (td, 2 H) 5,94 (tt, 1 H) 6,81 (d, 1 H) 7,58 (dd, 1 H) 8,25 (d, 1 H).

Bước 2: 2-(2,2-đifloetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-benzamid

Axit 2-(2,2-đifloetylamin)-5-(triflometyl)benzoic (0,884mmol, 238 mg), DIPEA (1,061mmol, 0,185mL), HOBt (1,149mmol, 155 mg), 1,1-đimetyl-propargylamin (1,061mmol, 0,112mL), và EDCI (1,149mmol, 220 mg) được hòa tan trong DCM (5mL). Phản ứng được khuấy qua đêm và pha loãng bằng DCM, được chiết ba lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 104,5mg hợp chất mong muốn với hiệu suất bằng 35%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,41 (s, 1 H) 3,62 (tdd, 2 H) 5,89 (tt, 1 H) 6,16 (br. s., 1 H) 6,79 (d, 1 H) 7,47 7,57 (m, 2 H) 8,32 (br. t., 1 H).

Ví dụ 11: *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)-4-(3,3,3-triflopropylamino)-pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Etyl 2-(triflometyl)-4-(3,3,3-triflopropylamino)pyrimidin-5-carboxylat

Etyl 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (1,178mmol, 0,3 g), 3,3,3-triflopropylamin hydroclorua (2,357mmol, 0,352 g) và trietylamin (2,357mmol, 0,328mL) trong 2mL EtOH được gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Các dung môi được loại ra trong điều kiện áp suất giảm và pha nước được chiết bằng EtOAc bốn lần. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi đến khô để thu được 349mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,34 (t, 3 H) 2,55 2,74 (m, 2 H) 3,80 (td, 2 H) 4,36 (q, 2 H) 8,77 (t, 1 H) 8,89 (d, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(triflometyl)-4-(3,3,3-triflopropylamino)pyrimidin-5-carboxylic

Etyl 2-(triflometyl)-4-(3,3,3-triflopropylamino)pyrimidin-5-carboxylat (1,054mmol, 349 mg), được hoà tan trong 10mL THF và 1mL dung dịch nước NaOH 5M. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. THF được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và dung dịch được axit hóa và chiết bằng DCM ba lần. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi đến khô để thu được 287mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 2,55 2,73 (m, 2 H) 3,79 (td, 2 H) 8,86 (s, 1 H) 8,90 (t, 1 H) 13,99 (br. s., 1 H).

Bước 3: *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)-4-(3,3,3-triflopropylamino)pyrimidin-5-carboxamit

Axit 2-(triflometyl)-4-(3,3,3-triflopropylamino)pyrimidin-5-carboxylic (0,947mmol, 287 mg), DIPEA (1,893mmol, 0,33mL), HOBt (1,041mmol, 141 mg), 1,1-dimethylpropargylamin (1,893mmol, 0,110mL), và EDCI (1,041mmol, 220 mg) được hòa tan trong DCM (5mL). Phản ứng được khuấy qua đêm và tiếp đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, được chiết hai lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc, làm bay hơi đến

khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 179,1mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 2,44 2,56 (m, 2 H) 3,82 (dt, 1 H) 6,14 (br. s., 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,98 (br. t, 1 H).

Ví dụ 12: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Bước 1: 2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamid

Hỗn hợp chứa axit 2-amino-5-(triflometyl)benzoic (0,25g, 1,22mmol), EDCI (0,28g, 1,46mmol), DIPEA (0,425mL, 2,44mmol) và HOBt (82mg, 0,609mmol) trong DCM (10mL) được khuấy trong 30 phút. Hợp chất 1,1-đimetylpropargylamin (0,141mL, 1,34mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong một ngày, rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm khô và làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,25g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,76 (s, 6 H), 2,41 (s, 1 H), 5,94 (bs, 2 H), 6,05 (bs, 1 H), 6,67 - 6,73 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Bổ sung natri triaxetoxi borohyđrua (0,55g, 2,6mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamid (0,25g, 0,92mmol), 3,3,3-triflopropanal (0,15mL, 1,8mmol) và axit axetic băng (0,318mL, 5,55mmol) trong 1,2-đicloetan (10mL) trong điều kiện khí  $\text{N}_2$ . Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm và trung hoà bằng cách bổ sung bão hoà nước natri bicacbonat đến độ pH 7. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 88mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,75 (s, 6 H), 2,41 (s, 1 H), 2,41 - 2,52 (m, 2 H), 3,46 - 3,53 (m, 2 H), 6,01 - 6,12 (m, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 8,15 (t, 1 H).

Ví dụ 13: 4-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid

Bước 1: Metyl 4-clo-2-(propylamino)benzoat

Metyl 2-amino-4-clobenzoat (0,5g, 2,7mmol), propionaldehyt (0,373mL, 5,1mmol) và axit axetic (0,925mL, 16mmol) được hòa tan trong 1,2-đicloetan (15mL). Natri triaxetoxy borohyđrua (1,599g, 7,54) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hoà và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô và làm bay hơi để thu được 0,621g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,02 (t, 3 H), 1,70 (m, 2 H), 3,11 (td, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 6,50 (dd, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 7,78 (d, 2 H).

Bước 2: Axit 4-clo-2-(propylamino)benzoic

Dung dịch chứa NaOH (0,1g, 2,6mmol) trong nước (0,5mL) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 4-clo-2-(propylamino)benzoat (0,3g, 1,3mmol) trong THF (3mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ  $50^\circ\text{C}$  trong 4 giờ. Các dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được pha loãng bằng nước và chiết bằng  $\text{Et}_2\text{O}$ . Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl loãng và khuấy trong 20 phút. Phần kết tủa rắn được lọc bỏ và làm khô để thu được 0,28g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,03 (t, 3 H), 1,72 (m, 2 H), 3,15 (td, 2 H), 6,55 (dd, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H).

Bước 3: 4-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid

Axit 4-clo-2-(propylamino)benzoic (70mg, 0,33mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,038mL, 0,36mmol), EDCI (75mg, 0,39mmol), DIPEA (0,114mL, 0,66mmol) và HOBt (22mg, 1,64mmol) trong DCM (5mL) được trộn qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế. Hiệu suất 29mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,00 (t, 3 H), 1,62 - 1,70 (m, 2 H), 1,72 (s, 6 H), 2,38 (s, 1 H), 3,06 (td, 2 H), 6,02 (bs, 1 H), 6,48 (dd, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,71

(bs, 1 H).

Ví dụ 14: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-benzamid

Bước 1: Metyl 5-clo-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzoat

Axit trifloaxetic (1,3mL, 17,5mmol) được bổ sung vào dung dịch lạnh chứa metyl 2-amino-5-clobenzoat (0,25g, 1,35mmol) và natri xyanoborohydrit (0,18g, 2,8mmol) trong DCM (4mL). Nhiệt độ được giữ dưới 5°C. Trifloaxetaldehyd hydrat (0,27mL, 3,4mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp này được rót từ từ vào lạnh dung dịch natri bicacbonat bão hoà. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách bổ sung từng phần natri bicacbonat rắn. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút và chiết bằng DCM, làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh để thu được 0,102g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,80 - 3,88 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 6,73 (d, 1 H), 7,34 (ddd, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 8,15 (t, 1 H).

Bước 2: Axit 5-clo-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzoic

Hỗn hợp chứa metyl 5-clo-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzoat (0,1g, 0,38mmol) trong THF (5mL) với NaOH 1M (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. 2mL dung dịch NaOH 1M khác được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Các dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được pha loãng bằng t-butyl metyl ete và axit hóa bằng dung dịch HCl loãng. Sau đó, dung dịch thu được được chiết bằng DCM (2 x 10mL), rửa bằng nước, làm khô và làm bay hơi để thu được 91mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,88 (q, 2 H), 6,76 (d, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 8,03 (t, 1 H).

Bước 3: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzamid

Hỗn hợp chứa axit 5-clo-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzoic (90mg, 0,36mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,042mL, 0,40mmol), EDCI (83mg, 0,43mmol), DIPEA (0,12mL,

0,72mmol) và HOBt (24mg, 0,18mmol) trong DCM (5mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 47mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H), 2,41 (s, 1 H), 3,79 (qd, 2 H), 6,05 (bs, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,29 - 7,30 (m, 2 H), 8,04 (t, 1 H).

Ví dụ 15: 3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

Bước 1: 2-Amino-3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Hỗn hợp chứa 1,1-đimetylpropargylamin (0,3mL, 2,84mmol), Axit 2-amino-3-flobenzoic (0,4g, 2,58mmol), EDCI (0,6g, 3,09mmol), DIPEA (1,35mL, 7,74mmol) và HOBt (174mg, 1,29mmol) trong DCM (10mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,38g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,75 (s, 6 H), 2,40 (s, 1 H), 5,64 (bs, 2 H), 6,08 (bs, 1 H), 6,56 (td, 1 H), 7,01 - 7,10 (m, 2 H).

Bước 2: 3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Hỗn hợp chứa 2-amino-3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid (0,15g, 0,68mmol), 3,3,3-triflopropanal (0,112mL, 1,29mmol) và axit axetic băng (0,23mL, 4,1mmol) trong 1,2-đicloetan (5mL) được khuấy. Natri triaxetoxi borohyđrua (0,4g, 1,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 6 ngày. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô, làm bay hơi đến khô, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 6mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H), 2,32 - 2,45 (m, 3 H), 3,57 (qd, 2 H), 6,50 (bs, 1 H), 6,61 (bs, 1 H), 6,74 (td, 1 H), 7,09 (ddd, 1 H), 7,23 - 7,25 (m, 1 H).

Ví dụ 16: 3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid

2-Amino-3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid (0,15g, 0,68mmol),

propionalđehyt (0,09mL, 1,3mmol) và axit axetic băng (0,23mL, 4,1mmol) trong 1,2-đicloetan (5mL) được khuấy. Natri triaxetoxo borohyđrua (0,4g, 1,0mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 6 ngày. NaHCO<sub>3</sub> (nước) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được làm bay hơi đến khô, tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 10mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 0,95 (t, 3 H), 1,57 - 1,64 (m, 2 H), 1,74 (s, 6 H), 2,38 (s, 1 H), 3,16 (qd, 2 H), 5,42 (bs, 1 H), 6,78 (td, 1 H), 7,08 (ddd, 1 H), 7,41 (dt, 1 H), 7,45 (bs 1 H).

Ví dụ 17: 2-(xyclobutylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Metyl 2-(xyclobutylamino)-4,5-điflobenzoat

Hỗn hợp chứa metyl 2-amino-4,5-điflobenzoat (0,5g, 2,7mmol), xyclobutanon (0,383mL, 5,1mmol), axit axetic (0,92mL, 16,0mmol) trong 1,2-đicloetan (10mL) được khuấy. Natri triaxetoxo borohyđrua (1,59g, 7,5mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô và làm bay hơi đến khô, tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,30g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,74 - 1,99 (m, 4 H), 2,40 - 2,49 (m, 2 H), 3,78 - 3,90 (m, 1 H), 3,84 (s, 3H), 6,27 (dd, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 1 H), 7,78 (bs, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(xyclobutylamino)-4,5-điflobenzoic

Dung dịch chứa metyl 2-(xyclobutylamino)-4,5-điflobenzoat (0,3g, 1,25mmol) trong THF (5mL) và dung dịch NaOH 1M (15mL) được khuấy trong một ngày. Các dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được pha loãng bằng t-butyl metyl ete và axit hóa bằng dung dịch HCl loãng. Sau đó, dung dịch thu được được chiết bằng DCM (2 x 10mL), rửa bằng nước, làm khô và làm bay hơi để thu được 0,23g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 - 2,03 (m, 4 H), 2,41 - 2,52 (m, 2 H), 3,82 - 3,94 (m, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 7,76 (dd, 1 H).

Bước 3: 2-(xyclobutylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Hỗn hợp chứa axit 2-(xyclobutylamino)-4,5-điflobenzoic (100mg, 0,44mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,051mL, 0,48mmol), EDCI (101 mg, 0,53mmol), DIPEA (0,15mL, 0,88mmol) và HOBt (30mg, 0,22mmol) trong DCM (10mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 78mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 (m, 6 H), 1,76 - 2,01 (m, 4 H), 2,36 - 2,46 (m, 2 H), 2,40 (s, 1H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 5,87 (bs, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,67 (bs, 1 H).

Ví dụ 18: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)-5-(triflometyl)benzamidit

Bước 1: Axit 2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)-5-(triflometyl)benzoic

Axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic (0,3g, 1,34mmol), 2,2,3,3,3-pentafloropropylamin (0,28mL, 2,67mmol), kali axetat (0,26g, 2,67mmol), đồng(II)axetat monohydrat (27mg, 0,134mmol) và trietylamin (0,22mL, 1,6mmol) trong DMF (5mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 180°C trong 2 giờ bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và trung hòa bằng dung dịch HCl loãng. Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan, làm bay hơi, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,10g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,99 (td, 2 H), 6,87 (d, 1 H), 7,66 (dd, 1 H), 8,27 - 8,31 (m, 1 H), 8,39 (t, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)-5-(triflometyl)benzamidit

Hỗn hợp chứa axit 2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)-5-(triflometyl)benzoic

(70mg, 1 đương lượng), 1,1-đimethylpropargylamin (0,024mL, 1,1 đương lượng), EDCI (48mg, 1,2 đương lượng), DIPEA (0,07mL, 2 đương lượng) và HOBt (14mg, 0,5 đương lượng) trong DCM (10mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 39mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,76 (s, 6 H), 2,42 (s, 1 H), 3,90 (td, 2 H), 6,13 (bs, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H), 8,43 (t, 1 H).

Ví dụ 19: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)-benzamid

Bước 1: Axit 2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)benzoic

Axit 2-bromobenzoic (0,5g, 2,49mmol), 2,2,3,3,3-pentafloropropylamin (0,53mL, 5,0mmol), kali axetat (5,0mmol), đồng(II)axetat monohydrat (50mg, 0,25mmol) và trietylamin (0,42mL, 3,0mmol) trong DMF (5mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 180°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch HCl loãng và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô, làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 72mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,95 (td, 2 H), 6,73 - 6,82 (m, 2 H), 7,46 (ddd, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 2 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)benzamid

Hỗn hợp chứa axit 2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)benzoic (70mg, 1 đương lượng), 1,1-đimethylpropargylamin (0,03mL, 1,1 đương lượng), EDCI (60mg, 1,2 đương lượng), DIPEA (0,09mL, 2 đương lượng) và HOBt (18mg, 0,5 đương lượng) trong DCM (10mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 33mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H), 2,39 (s, 1 H), 3,86 (td, 2 H), 6,12 (bs, 1 H), 6,70 (ddd, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 8,06 (t, 1 H).

Ví dụ 20: 2-(2,2-đifloetylamino)-5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamid

Bước 1: Axit 2-(2,2-đifloetylamin)-5-flonicotinic

Axit 2-clo-5-flopyridin-3-carboxylic (0,199mL, 1,709mmol), 2,2-đifloetylamin (0,205mL, 2,91mmol), bột đồng (6,5mg, 0,103mmol), đồng(I) bromua (12,0mg, 0,085mmol), kali cacbonat (0,283g, 2,051mmol) và DMF khô (2mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 1 giờ. Một vài lượng EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng axit xitric 0,5M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,335g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,88 (td, 2 H) 5,81 - 6,13 (m, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 7,99 (br. s, 1 H) 8,16 (d, 1 H)

Bước 2: 2-(2,2-đifloetylamin)-5-flo-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(2,2-đifloetylamin)-5-flonicotinic (0,100g, 0,454mmol), 3-amino-3-methyl-1-pentyn hydroclorua (0,061g, 0,454mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,068g, 0,500mmol), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (0,096g, 0,500mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (0,166mL, 0,954mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,024g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,06 (t, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 1,90 (dq, 1 H) 2,16 (dq, 1 H) 2,44 (s, 1 H) 3,82 (tdd, 2 H) 5,79 - 6,13 (m, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 8,04 (t, 1 H) 8,10 (d, 1 H)

Ví dụ 21: 2-(xyclobutylamin)-3-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Hỗn hợp chứa 2-amino-3-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamit (75mg, 0,34mmol), xyclobutanon (0,05mL, 0,7mmol), axit axetic băng (0,117mL, 2,0mmol) trong 1,2-đicloetan (4mL) được khuấy. Natri triaxetoxi borohyđrua (0,20g, 0,95mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong hai ngày. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được làm khô, làm bay hơi đến khô, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều

chế để thu được 1,5mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,55 - 1,71 (m, 2 H), 1,73 (s, 6 H), 1,84 - 1,97 (m, 2 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,38 (s, 1 H), 3,87 - 3,97 (m, 1 H), 5,46 (d, 1 H), 6,80 (td, 1 H), 7,07 (ddd, 1 H), 7,42 - 7,45 (m, 1 H), 7,55 (bs, 1 H).

Ví dụ 22: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-benzamid

Bước 1: Metyl 5-flo-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzoat

Hỗn hợp chứa metyl 2-amino-5-flobenzoat (0,5g, 2,96mmol), natri xyanoborohydrit (0,39g, 6,2mmol) và DCM (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C. Axit trifloaxetic (2,85mL, 38,4mmol) được bổ sung vào. Trifloaxetaldehyt hydrat (0,59mL, 2,5 đương lượng) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy trong 7 ngày. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 18mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,82 - 3,87 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 6,74 (dd, 1 H), 7,16 (dddd, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,99 (t, 1 H).

Bước 2: Axit 5-flo-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzoic

Dung dịch chứa metyl 5-flo-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzoat (18mg, 0,07mmol) trong THF (3mL) với NaOH 1M (2mL) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi. Hợp chất thô được xử lý bằng được pha loãng HCl và phần rắn đã phân tách được làm khô trong chân không. Hợp chất thô, chứa các muối, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm 3,86 (q, 2 H), 6,87 (dd, 1 H), 7,09 (td, 1 H), 7,43 (dd, 1 H).

Bước 3: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzamid

Hỗn hợp chứa axit 5-flo-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzoic (30mg, 1 đương lượng), 1,1-đimetylpropargylamin (0,015mL, 1,1 đương lượng), EDCI (29mg, 1,2 đương lượng), DIPEA (0,066mL, 3 đương lượng) và HOBt (8,55mg, 0,5 đương lượng) trong DCM

(5mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 2,3mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H), 2,41 (s, 1 H), 3,78 (qd, 2 H), 6,04 (bs, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 7,04 - 7,08 (m, 2 H), 7,80 (t, 1 H).

Ví dụ 23: 2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-benzamid

2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamid (150mg, 0,55mmol), xyclobutanon (0,079mL, 1,055mmol), axit axetic băng (0,191mL, 3,33mmol) và 1,2-đicloetan (4mL) được nạp vào bình cầu. Natri triaxetoxi borohyđrua (0,33g, 2,8 1,6mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô, làm bay hơi đến khô, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 66mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,75 (s, 6 H), 1,78 - 2,03 (m, 4 H), 2,37 - 2,49 (m, 2 H), 2,41 (s, 1H), 3,86 - 3,99 (m, 1 H), 6,09 (bs, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,47 - 7,50 (m, 1 H), 8,08 (d, 1 H).

Ví dụ 24: 2-(xyclobutylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Metyl 2-(xyclobutylamino)-5-flobenzoat

Metyl 2-amino-5-flobenzoat (0,5g, 3,0mmol), xyclobutanon (0,42mL, 5,6mmol), axit axetic băng (1,0mL, 17,7mmol) và 1,2-đicloetan (10mL) được nạp vào bình cầu. Natri triaxetoxi borohyđrua (1,75g, 8,3mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ thu gom được được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,75 - 1,99 (m, 4 H), 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 6,49 (dd, 1 H), 7,08 (ddd, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H).

Bước 2: Axit 2-(xyclobutylamino)-5-flobenzoic

Dung dịch chứa methyl 2-(xyclobutylamino)-5-flobenzoat (0,7g, 3,13mmol) trong THF (3mL) với NaOH 1M (14mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Các dung môi được làm bay hơi và phần cặn được pha loãng bằng *tert-butyl* methyl ete. Hỗn hợp này được axit hóa bằng cách bổ sung 2M HCl. Dung môi được làm bay hơi, và phần cặn được rửa bằng heptan-DCM để thu được 1,33g hợp chất thô.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,78 - 2,12 (m, 2 H), 2,27 - 2,41 (m, 2 H), 2,56 - 2,71 (m, 2 H), 4,04 (quin, 1 H), 7,44 (ddd, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,90 (dd, 1 H), 11,24 (bs, 2 H).

### Bước 3: 2-(xyclobutylamino)-5-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Hỗn hợp chứa axit 2-(xyclobutylamino)-5-flobenzoic (100mg, 0,48mmol), 1,1-dimethylpropargylamin (0,055mL, 0,53mmol), EDCI (110mg, 0,57mmol), DIPEA (0,17mL, 0,96mmol) và HOBt (32mg, 0,24mmol) trong DMF (3mL) được lắc qua đêm. Nước (3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (3mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 40mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H), 1,75 - 1,98 (m, 4 H), 2,35 - 2,44 (m, 2 H), 2,40 (s, 1H), 3,79 - 3,90 (m, 1 H), 6,09 (bs, 1 H), 6,48 (dd, 1 H), 6,95 - 7,06 (m, 2 H), 7,29 (bs, 1 H).

### Ví dụ 25: 2-(xyclobutylamino)-5-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamidit

#### Bước 1: Axit 2-(xyclobutylamino)-5-flonicotinic

Hỗn hợp chứa axit 2-clo-5-flopyridin-3-carboxylic (0,13mL, 1,14mmol), xyclobutylamin (0,14g, 1,94mmol), bột đồng (4,34mg, 0,068mmol), đồng(I)bromua (8,17mg, 0,057mmol), kali cacbonat (0,19g, 1,37mmol) trong DMF (1mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong 4 giờ bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan, làm bay hơi, và hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 0,171g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 - 1,83 (m, 2 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 2,39 - 2,50 (m, 2 H), 4,54 - 4,59 (m, 1 H), 7,89 (dd, 1 H), 8,23 (d, 1 H).

Bước 2: 2-(xyclobutylamino)-5-flu-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Hỗn hợp chứa axit 2-(xyclobutylamino)-5-fluonicotinic (170mg, 0,81mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,094mL, 0,90mmol), EDCI (187mg, 0,98mmol), DIPEA (0,28mL, 1,6mmol) và HOBt (0,41mmol) trong 3mL DMF được lắc qua đêm. Nước (3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (3mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 139mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 1,73 (s, 6H), 1,83 - 1,96 (m, 2 H), 2,33 - 2,42 (m, 2 H), 2,42 (s, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H).

Ví dụ 26: 5-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-clo-2-(isopropylamino)nicotinic

Axit 2,5-điclonicotinic (0,2g, 1,04mmol), isopropylamin (0,1g, 1,77mmol), bột đồng (3,97mg, 0,063mmol), đồng(I)bromua (7,47mg, 0,052mmol), kali cacbonat (0,17g, 1,25mmol) trong DMF (1mL) được bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 4 giờ bằng cách sử dụng lò vi sóng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan, bay hơi, và hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 133mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,27 (d, 6 H), 4,28 - 4,37 (m, 1 H), 7,68 (bs, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H).

Bước 2: 5-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-clo-2-(isopropylamino)nicotinic (133mg, 0,62mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,072mL, 0,68mmol), EDCI (143mg, 0,74mmol), DIPEA (0,22mL, 1,24mmol) và HOBt (42mg, 0,31mmol) trong 3mL DMF được lắc qua đêm. Nước (10mL) được bổ

sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (15mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 98mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 2,02 (d, 6 H), 2,81 (s, 1 H), 4,42 - 4,54 (m, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H).

Ví dụ 27: 5-clo-2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-clo-2-(xyclobutylamino)nicotinic

Axit 2,5-điclonicotinic (0,2g, 1,04mmol), xyclobutylamin (0,13g, 1,77mmol), bột đồng (3,97mg, 0,063mmol), đồng(I)bromua (7,47mg, 0,052mmol), kali cacbonat (0,17g, 1,25mmol) và DMF (1mL) được cho vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng và bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo để thu được 0,11g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 - 1,82 (m, 2 H), 1,87 - 1,99 (m, 2 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H).

Bước 2: 5-clo-2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Hỗn hợp chứa axit 5-clo-2-(xyclobutylamino)nicotinic (110mg, 0,48mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,056mL, 0,53mmol), EDCI (112mg, 0,58mmol), DIPEA (0,17mL, 0,97mmol) và HOBt (33mg, 0,24mmol) trong DMF (3mL) được lắc qua đêm. Nước (3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (3mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 79mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,69 - 1,78 (m, 2 H), 1,74 (s, 6H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 2,34 - 2,41 (m, 2 H), 2,42 (s, 1 H), 4,40 - 4,55 (m, 1 H), 6,16 (bs, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H).

Ví dụ 28: 2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit

**Bước 1: Axit 2-(isopropylamino)-5-(triflometyl)nicotinic**

Axit 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (0,2g, 0,89mmol), isopropylamin (89mg, 1,5mmol), bột đồng (3,38mg, 0,053mmol), đồng(I)bromua (6,36mg, 0,044mmol), kali cacbonat (0,15g, 1,06mmol) và DMF (1mL) được cho vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng và bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo để thu được 98mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 1,29 (d, 6 H), 4,39 (spt, 1 H), 8,33 (dd, 1 H), 8,45 - 8,49 (m, 1 H).

**Bước 2: 2-(isopropylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit**  
Hỗn hợp chứa axit 2-(isopropylamino)-5-(triflometyl)nicotinic (98mg, 0,40mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,046mL, 0,43mmol), EDCI (91mg, 0,47mmol), DIPEA (0,14mL, 0,79mmol) và HOBt (27mg, 0,20mmol) trong 3mL DMF được khuấy qua đêm. Nước (3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (3mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 61mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,25 (d, 6 H), 1,75 (s, 6 H), 2,42 (s, 1 H), 4,27 - 4,41 (m, 1 H), 6,15 (bs, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,41 (dd, 1 H).

**Ví dụ 29: 5-flo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl-amino)nicotinamit**

**Bước 1: Axit 5-flo-2-(2,2,3,3,3-pentaflopropylamino)nicotinic**

Axit 2-clo-5-flopyridin-3-carboxylic (0,2mL, 1,71mmol), 2,2,3,3,3-pentaflopropylamin (0,43g, 2,91mmol), bột đồng (6,52mg, 0,1mmol), đồng(I)bromua (12mg, 0,085mmol), kali cacbonat (0,28g, 2,05mmol) và DMF (2mL) được cho vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng và bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc

ký nhanh pha đảo để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 4,38 - 4,47 (td, 2 H), 8,01 (dd, 1 H), 8,23 (d, 1 H).

Bước 2: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentaflopropylamino)nicotinamit

Hỗn hợp chứa axit 5-flo-2-(2,2,3,3,3-pentaflopropylamino)nicotinic (80mg, 0,28mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,032mL, 0,30mmol), EDCI (64mg, 0,33mmol), DIPEA (0,097mL, 0,56mmol) và HOBt (19mg, 0,14mmol) trong 3mL DMF được lắc qua đêm. Nước (5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (10mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 33mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H), 2,42 (s, 1 H), 4,28 (tdd, 2 H), 6,07 (bs, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,17 (t, 1 H).

Ví dụ 30: 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl-amino)-benzamit

Bước 1: Axit 5-metyl-2-(2,2,3,3,3-pentaflopropylamino)benzoic

Axit 2-brom-5-metylbenzoic (0,5 g), 2,2,3,3,3-pentaflopropylamin (0,49mL), kali axetat (0,46 g), đồng(II)axetat monohydrat (46 mg) và trietylamin (0,39mL) trong DMF (2mL) được cho vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng và bức xạ ở 180°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat và trung hòa bằng dung dịch HCl loãng. Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan, làm bay hơi, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 46mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 2,26 (s, 3 H), 3,91 (t, 2 H), 6,70 (d, 1 H), 7,26 - 7,29 (m, 1 H), 7,83 (m, 2 H).

Bước 2: 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentaflopropyl-amino)benzamit

Hỗn hợp chứa axit 5-metyl-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)benzoic (42mg, 0,15mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,02mL, 0,16mmol), EDCI (34mg, 0,18mmol), DIPEA (0,05mL, 0,30mmol) và HOBt (10mg, 0,07mmol) trong 2mL DMF được lắc qua đêm. Nước (3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (3mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 16mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H), 2,26 (s, 3 H), 2,39 (s, 1 H), 3,77 - 3,90 (m, 2 H), 6,11 (bs, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,81 (t, 1 H).

Ví dụ 31: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)benzamid

Bước 1: Axit 5-flo-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)benzoic

Metyl 2-brom-5-flobenzoat (0,32mL), 2,2,3,3,3-pentafloropropylamin (0,46mL), kali axetat (0,42 g), đồng(II)axetat monohydrat (43 mg) và trietylamin (0,36mL) và DMF (2mL) được cho vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng và bức xạ ở 180°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat và trung hòa bằng dung dịch HCl loãng. Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh pha đảo để thu được 69mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 4,06 (t, 2 H), 6,89 (dd, 1 H), 7,19 (ddd, 1 H), 7,61 (dd, 1 H).

Bước 2: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)-benzamid

Hỗn hợp chứa axit 5-flo-2-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)benzoic (69mg, 0,24mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,028mL, 0,26mmol), EDCI (55mg, 0,29mmol), DIPEA (0,084mL, 0,48mmol) và HOBt (16mg, 0,12mmol) trong DMF (2mL) được lắc qua đêm. Nước (5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (5mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 27mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H), 2,40 (s, 1 H), 3,83 (td, 2 H), 6,08 (bs, 1 H), 6,72 (dd, 1 H), 7,03 - 7,11 (m, 2 H), 7,72 (t, 1 H).

Ví dụ 32: 5-clo-2-(2,2-đifloetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-clo-2-(2,2-đifloetylamin)nicotinic

Axit 2,5-điclonicotinic (0,3g, 1 đương lượng), 2,2-đifloetylamin (0,19mL, 1,7 đương lượng), bột đồng (5,96mg, 0,06 đương lượng), đồng(I)bromua (11mg, 0,05 đương lượng), kali cacbonat (0,26g, 1,2 đương lượng) và DMF (1mL) được cho vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng và bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 0,176g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 3,91 (td, 2 H), 6,03 (tt, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H).

Bước 2: 5-clo-2-(2,2-đifloetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Hỗn hợp chứa axit 5-clo-2-(2,2-đifloetylamin)nicotinic (176mg, 0,74mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,086mL, 0,82mmol), EDCI (171mg, 0,89mmol), DIPEA (0,26mL, 1,49mmol) và HOBt (50mg, 0,37mmol) trong 2mL DMF được lắc qua đêm. Nước (3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (3mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 33mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H), 2,42 (s, 1 H), 3,83 (tdd, 2 H), 5,96 (tt, 1 H), 6,06 (bs, 1H), 7,52 (dd, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,28 (t, 1 H).

Ví dụ 33: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-nicotinamit

Bước 1: Axit 5-flo-2-(2,2,2-trifloetylamin)nicotinic

Axit 2-clo-5-flopyridin-3-carboxylic (0,2mL, 1 đương lượng), 2,2,2-trifloetylamin (0,23mL, 1,7 đương lượng), đồng (6,52mg, 0,06 đương lượng), đồng(I)bromua (12mg,

0,05 đương lượng), kali cacbonat (0,28g, 1,2 đương lượng) và DMF (1mL) được cho vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng và bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 0,41g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 4,32 (q, 2 H), 7,99 (dd, 1 H), 8,22 (d, 1 H).

Bước 2: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylaminonicotinamit

Hỗn hợp chứa axit 5-flo-2-(2,2,2-trifloetylaminonicotinic (100mg, 0,42mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,05mL, 0,46mmol), EDCI (97mg, 0,50mmol), DIPEA (0,15mL, 0,84mmol) và HOBt (28mg, 0,21mmol) trong 2mL DMF được lắc qua đêm. Nước (5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (5mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 60mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,75 (s, 6 H), 2,42 (s, 1 H), 4,21 (qd, 2 H), 6,05 (bs, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,22 (t, 1 H).

Ví dụ 34: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylaminonicotinamit

Bước 1: Etyl-2-(2,2,2-trifloetylaminonicotinat

Etyl-2-clonicotinat (0,803mL, 5,39mmol) và 2,2,2-trifloetylamin (1,291mL, 16,16mmol) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 3 giờ ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 1,275g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,39 (t, 3 H) 4,23 - 4,43 (m, 4 H) 6,66 (dd, 1 H) 8,17 (dd, 1 H) 8,29 (m, 2 H)

Bước 2: Etyl-5-clo-2-(2,2,2-trifloetylaminonicotinat

Etyl-2-(2,2,2-trifloetylaminonicotinat (3,45g, 13,90mmol), *N*-closucxinimit

(2,227g, 16,68mmol) và *N,N*-dimethylformamit (15mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Pha nước axit được chiết ba lần bằng ethyl axetat và một lần bằng DCM. Pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô và DCM được bổ sung vào. Pha hữu cơ được rửa ba lần bằng nước, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 4,0g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,34 - 1,47 (t, 3 H) 4,19 - 4,45 (m, 4 H) 8,08 - 8,18 (m, 1 H) 8,20 - 8,35 (m, 2 H).

### Bước 3: Axit 5-clo-2-(2,2,2-trifloetylamin)nicotinic

Hỗn hợp này chứa ethyl-5-clo-2-(2,2,2-trifloetylamin)nicotinat (5,25g, 18,68mmol), kali hydroxit (3,14g, 56,0mmol), metanol (25mL) và nước (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào phần còn lại bay hơi và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 5M. Phần kết tủa tạo ra được lọc và rửa một lần bằng nước. Phần kết tủa này được làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để thu được 4,4g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}$ -*d*)  $\delta$ ppm 4,34 (q, 2 H) 8,18 (d, 1 H) 8,26 (d, 1 H)

### Bước 4: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)nicotinamit

Axit 5-clo-2-(2,2,2-trifloetylamin)nicotinic (2,2g, 8,66mmol), DCM (15mL), EDCI (1,992g, 10,39mmol), HOBt (1,17g, 8,66mmol), DIPEA (3,02mL, 17,32mmol) và 1,1-dimethylpropargylamin (1,185mL, 11,26mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M, một lần bằng dung dịch HCl 1M và một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 1,6g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 4,22 (m, 2 H) 6,04 (br. s., 1 H) 7,54 (d, 1 H) 8,18 (d, 1 H) 8,42 (br. s., 1 H)

Ví dụ 35: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-

(triflometyl)nicotinamit

Bước 1: Axit 2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-(triflometyl)nicotinic

Axit 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (0,3g, 1 đương lượng), 2,2,2-trifloetyl-amin (0,18mL, 1,7 đương lượng), đồng (5,07mg, 0,06 đương lượng), đồng(I)bromua (9,5mg, 0,05 đương lượng), kali cacbonat (0,22g, 1,2 đương lượng) trong DMF (1mL) được cho vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng và bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 42mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 4,47 (q, 2 H), 8,31 (d, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,90 (bs, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-(triflometyl)nicotinamit

Hỗn hợp chứa axit 2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-(triflometyl)nicotinic (42mg, 0,146mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,017mL, 0,16mmol), EDCI (33mg, 0,18mmol), DIPEA (0,05mL, 0,29mmol) và HOBt (9,85mg, 0,07mmol) trong 1mL DMF được lắc qua đêm. Nước (5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (5mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 21mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H), 2,44 (s, 1 H), 4,29 (qd, 2 H), 6,14 (bs, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 8,47 (dd, 1 H), 8,87 (t, 1 H).

Ví dụ 36: 5-xyano-2-(xyclobutylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Bước 1: Metyl 5-xyano-2-(xyclobutylamin)benzoat

Etyl 2-amino-5-xyanobenzoat (0,3g, 1,7mmol), xyclobutanon (0,24mL, 3,2mmol) và axit axetic băng (0,58mL, 10,2mmol) trong 1,2-đicloetan (5mL) được khuấy trong điều kiện  $\text{N}_2$ . Natri triaxetoxi borohyđrua (1,011g, 4,77mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm.  $\text{NaHCO}_3$  (nước) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết

bằng EtOAc, các lớp hữu cơ được làm khô và làm bay hơi, tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,114g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,80 - 2,05 (m, 4 H), 2,43 - 2,53 (m, 2 H), 3,88 (s, 3H), 3,95 - 4,03 (m, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 7,49 ddd, 1 H), 8,19 (dd, 1 H), 8,39 (d, 1 H).

#### Bước 2: Axit 5-xyano-2-(xyclobutylamino)benzoic

Dung dịch chứa methyl 5-xyano-2-(xyclobutylamino)benzoat (0,114g, 0,50mmol) trong THF (3mL) và dung dịch NaOH 1M (3mL) được khuấy qua đêm. Các dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được pha loãng bằng t-butyl methyl ete và axit hóa bằng dung dịch HCl loãng. Các dung môi được làm bay hơi. Hợp chất thô được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 1,72 - 1,95 (m, 4 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,55 (bs, 1 H), 13,30 (bs, 1H).

#### Bước 3: 5-xyano-2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Hỗn hợp chứa axit 5-xyano-2-(xyclobutylamino)benzoic (100mg, 0,46mmol), 1,1-dimethylpropargylamin (0,054mL, 0,51mmol), EDCI (106mg, 0,56mmol), DIPEA (0,24mL, 1,39mmol) và HOBt (31mg, 0,23mmol) trong 2mL DMF được lắc qua đêm. Nước (3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc (3mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 61mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (d, 6 H), 1,77 - 2,06 (m, 4 H), 2,41 (s, 1H), 2,36 - 2,49 (m, 2 H), 3,92 (sxt, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 6,55 (bs, 1H), 7,42 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H).

#### Ví dụ 37: 4-xyano-2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamit

##### Bước 1: Methyl-4-xyano-2-(xyclobutylamino)benzoat

Methyl-2-amino-4-xyanobenzoat (0,3g, 1,70mmol), xyclobutanon (0,24mL,

3,24mmol) và axit axetic băng (0,585mL, 10,22mmol) trong 1,2-đicloetan (5mL) được khuấy trong điều kiện N<sub>2</sub>. Natri triaxetoxxy borohyđrua (1,011g, 4,77mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong hai ngày. NaHCO<sub>3</sub> (nước) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ được làm khô, làm bay hơi, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,152g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,80 - 2,02 (m, 4 H), 2,44 - 2,53 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,90 - 3,96 (m, 1 H), 6,77 - 6,81 (m, 2 H), 7,93 (dd, 1 H), 7,97 (bs, 1 H).

#### Bước 2: Axit 4-xyano-2-(xyclobutylamino)benzoic

Dung dịch chứa metyl-4-xyano-2-(xyclobutylamino)benzoat (0,152g, 0,66mmol) trong THF (3mL) và dung dịch NaOH 1M (4mL) được khuấy qua đêm. Các dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được pha loãng bằng t-butyl metyl ete và axit hóa bằng dung dịch HCl loãng. Dung dịch được làm bay hơi. Hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,69 - 1,90 (m, 4 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 8,09 (bs, 1 H) 13,33 (bs, 1 H).

#### Bước 3: 4-xyano-2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Hỗn hợp chứa axit 4-xyano-2-(xyclobutylamino)benzoic (150mg, 0,69mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,080mL, 0,76mmol), EDCI (160mg, 0,83mmol), DIPEA (0,36mL, 2,08mmol) và HOBt (47mg, 0,35mmol) trong 2mL DMF được lắc qua đêm. Nước (3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 68mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,74 (s, 6 H), 1,77 - 1,99 (m, 4 H), 2,41 (s, 1H), 2,38 - 2,50 (m, 2 H), 3,79 - 3,91 (m, 1 H), 6,27 (bs, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,73 - 6,78 (m, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H).

Ví dụ 38: 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-benzamidit

Bước 1: Axit 4,5-điflo-2-(2,2,2-trifloetylaminobenzoic

Hỗn hợp chứa Axit 2-brom-4,5-điflobenzoic (2g, 8,4mmol), 2,2,2-trifloetylamin (1,15mL, 14,3mmol), đồng (32mg, 0,51mmol), đồng(I)bromua (61mg, 0,42mmol), kali cacbonat (1,4g, 10,1mmol) trong DMF (5mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 0,60g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm 4,03 (q, 2 H), 6,86 (dd, 1 H), 7,79 (dd, 1 H).

Bước 2: 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylaminobenzoamit

Hỗn hợp chứa axit 4,5-điflo-2-(2,2,2-trifloetylaminobenzoic (1,2g, 4,70mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,54mL, 5,2mmol), EDCI (1,08g, 5,64mmol), DIPEA (1,64mL, 9,4mmol) và HOBt (0,32g, 2,35mmol) trong DCM (20mL) và DMF (2mL) được khuấy trong một ngày. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh điều chế để thu được 1,27g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H), 2,41 (s, 1 H), 3,74 (qd, 2 H), 5,93 (bs, 1 H), 6,56 (dd, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 8,16 (t, 1 H).

Ví dụ 39: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-(triflometyl)benzamid

Bước 1: Axit 2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-(triflometyl)benzoic

Hỗn hợp chứa axit 2-clo-5-(triflometyl)benzoic (0,4g, 1,78mmol), 2,2,2-trifloetylamin (0,24mL, 3,03mmol), đồng (6,8mg, 0,11mmol), đồng(I)bromua (13mg, 0,089mmol), kali cacbonat (0,29g, 2,1mmol) và DMF (1mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan

và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 30mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 4,28 - 4,39 (m, 2 H), 7,21 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,65 (bs, 1 H), 13,49 (s, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-(triflometyl)-benzamidit

Hỗn hợp chứa axit 2-(2,2,2-trifloetylamin)-5-(triflometyl)benzoic (30mg, 0,10mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,012mL, 0,12mmol), EDCI (24mg, 0,12mmol), DIPEA (0,04mL, 0,21mmol) và HOBt (7mg, 0,05mmol) trong 2mL được lắc qua đêm. Nước (3mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp nước này được chiết bằng EtOAc (3mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 17mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,76 (s, 6 H), 2,42 (s, 1 H), 3,85 (qd, 2 H), 6,15 (bs, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 8,48 (t, 1 H).

Ví dụ 40: 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)-benzamidit

Bước 1: Axit 5-metyl-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzoic

Hỗn hợp chứa axit 2-brom-5-metylbenzoic (0,4g, 1,86mmol), 2,2,2-trifloetylamin (0,25mL, 3,16mmol), đồng (7,1mg, 0,11mmol), đồng(I)bromua (13mg, 0,09mmol) và kali cacbonat (0,3g, 2,23mmol) và DMF (1mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 135mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 4,11 - 4,22 (m, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 8,02 (t, 1 H), 12,82 (bs, 1 H).

Bước 2: 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetylamin)benzamidit

Hỗn hợp chứa axit 5-metyl-2-(2,2,2-trifloetylaminobenzoic (135mg, 0,58mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,07mL, 0,64mmol), EDCI (133mg, 0,70mmol), DIPEA (0,2mL, 1,16mmol) và HOBt (39mg, 0,29mmol) trong DMF (2mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 83mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H), 2,23 (s, 3 H), 2,39 (s, 1 H), 3,75 (qd, 2 H), 6,18 (bs, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,85 (t, 1 H).

Ví dụ 41: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-nicotinamit

Bước 1: Axit 5-clo-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinic

Hỗn hợp chứa axit 2,5-điclonicotinic (0,25g, 1,30mmol), 3,3,3-triflopropylamin hydroclorua (0,33g, 2,21mmol), đồng (4,96mg, 0,078mmol), đồng(I)bromua (9,3mg, 0,065mmol), kali cacbonat (0,3g, 2,21mmol) và DMF (2mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch axit xitric 0,5M. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat khan và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột pha đảo để thu được 58mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 2,53 - 2,65 (m, 2 H), 3,70 (q, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 8,30 (bs, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 13,52 (bs, 1 H).

Bước 2: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-nicotinamit

Hỗn hợp chứa axit 5-clo-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinic (58mg, 0,22mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,025mL, 0,24mmol), EDCI (50mg, 0,26mmol), DIPEA (0,075mL, 0,43mmol) và HOBt (15mg, 0,11mmol) trong 2mL DMF được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 2M, làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 57mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H), 2,41 (s, 1 H), 2,42 - 2,51 (m, 2

H), 3,66 - 3,73 (m, 2 H), 6,08 (bs, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,17 (t, 1 H).

Ví dụ 42: 2-(butylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Axit 2-(butylamino)-4,5-điflobenzoic

Butyralđehyt (0,164mL, 1,820mmol) và axit axetic băng (0,248mL, 4,33mmol) được bổ sung vào axit 2-amino-4,5-điflobenzoic (0,3g, 1,733mmol) trong 1,2-đicloetan (10mL) ở 0°C. Natri triaxetoxi borohyđrua (0,735g, 3,47mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước (10mL) và các lớp thu được được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 1M và nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,374g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 0,98 (t, 3 H) 1,46 (dq, 2 H) 1,67 (quin, 2 H) 3,14 (t, 2 H) 6,42 (dd, 1 H) 7,30 - 7,83 (m, 2 H).

Bước 2: 2-(butylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Axit 2-(butylamino)-4,5-điflobenzoic (0,100g, 0,436mmol), 2-metylbut-3-yn-2-amin (0,043mL, 0,436mmol), HOBt (0,065g, 0,480mmol), EDCI (0,092g, 0,480mmol) và DIPEA (0,084mL, 0,480mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,029g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 0,95 (t, 3 H) 1,37 - 1,50 (m, 2 H) 1,58 - 1,68 (m, 2 H) 1,72 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 3,05 (t, 2 H) 5,90 (br. s., 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 7,50 (br. s., 1 H).

Ví dụ 43: 5-brom-*N*-(3-etylpen-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxietylamin)-benzamid

Bước 1: Axit 5-brom-2-(2-metoxietylamin)benzoic

1,1,2-trimetoxietan (0,268mL, 2,081mmol), axit trifloaxetic (0,2mL, 2,69mmol)

và nước (0,2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 10 phút. Hỗn hợp đã nguội, cùng với axit axetic băng (0,298mL, 5,20mmol) được bổ sung từ từ vào axit 2-amino-5-bromobenzoic (0,450g, 2,081mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Natri triaxetoxymethylborohydrua (0,882g, 4,16mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (10mL). Các lớp được phân tách và pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri carbonat 1M. Pha nước thu được được axit hóa bằng 2M HCl và chiết 3 lần bằng DCM. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo để thu được 0,180g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,39 (t, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,64 (t, 2 H) 6,62 (d, 1 H) 7,44 (dd, 1 H) 8,06 (d, 1 H).

#### Bước 2: 5-brom-N-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxyletylamino)benzamid

Axit 5-brom-2-(2-metoxyletylamino)benzoic (0,100g, 0,365mmol), 3-ethylpent-1-yn-3-amin hydroclorua (0,078g, 0,474mmol), HOBt (0,054g, 0,401mmol), EDCI (0,077g, 0,401mmol) và DIPEA (0,070mL, 0,401mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng vào cuối tuần. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,044g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,04 (t, 6 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,26 (dq, 2 H) 2,41 (s, 1 H) 3,31 (q, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,58 (t, 2 H) 5,91 (br. s., 1 H) 6,60 (d, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 (d, 1 H).

#### Ví dụ 44: 5-clo-N-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxyletylamino)-benzamid

##### Bước 1: Axit 5-clo-2-(2-metoxyletylamino)benzoic

1,1,2-trimetoxietan (0,268mL, 2,081mmol), axit trifloaxetic (0,2mL, 2,69mmol) và nước (0,2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 10 phút. Hỗn hợp đã nguội, cùng với axit axetic băng (0,298mL, 5,20mmol) được bổ sung từ từ vào axit 2-amino-5-clobenzoic (0,357g, 2,081mmol) trong 1,2-dicloetan (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Natri

triacetoxymethylborohydride (1,323g, 6,24mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng nước (10mL). Các lớp được phân tách và pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo để thu được 0,044g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,41 (t, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,66 (t, 2 H) 6,68 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 7,93 (d, 1 H).

#### Bước 2: 5-clo-*N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-methoxyethylamino)benzamidit

Axit 5-clo-2-(2-methoxyethylamino)benzoic (0,044g, 0,192mmol), 3-ethylpent-1-yn-3-amin hydrochlorua (0,041g, 0,249mmol), HOBt (0,028g, 0,211mmol), EDCI (0,040g, 0,211mmol) và DIPEA (0,037mL, 0,211mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,012g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,04 (t, 6 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 2,21 - 2,31 (m, 2 H) 2,42 (s, 1 H) 3,31 (q, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,59 (t, 2 H) 5,93 (br. s., 1 H) 6,64 (d, 1 H) 7,22 (dd, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H).

#### Ví dụ 45: *N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-4,5-điflo-2-(2-methoxyethylamino)-benzamidit

##### Bước 1: Axit 4,5-điflo-2-(2-methoxyethylamino)benzoic

1,1,2-trimethoxyetan (0,268mL, 2,081mmol), axit trifloaxetic (0,2mL, 2,69mmol) và nước (0,2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 10 phút. Hỗn hợp đã nguội, cùng với axit axetic băng (0,298mL, 5,20mmol) được bổ sung từ từ vào axit 2-amino-4,5-điflobenzoic (0,360g, 2,081mmol) trong 1,2-đicloetan (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Natri triacetoxymethylborohydride (1,323g, 6,24mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước (10mL). Các lớp được phân tách và pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo để thu được 0,188g hợp chất mong

muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,36 (t, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,65 (t, 2 H) 6,48 (dd, 1 H) 7,54 - 8,00 (m, 2 H).

Bước 2: *N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-4,5-điflo-2-(2-metoxyletylamino)benzamid

Axit 4,5-điflo-2-(2-metoxyletylamino)benzoic (0,100g, 0,433mmol), 3-ethylpent-1-yn-3-amin hydroclorua (0,092g, 0,562mmol), HOBt (0,064g, 0,476mmol), EDCI (0,091g, 0,476mmol) và DIPEA (0,083mL, 0,476mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,079g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,03 (t, 6 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 2,24 (dq, 2 H) 2,42 (s, 1 H) 3,26 (q, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,59 (t, 2 H) 5,86 (br. s., 1 H) 6,47 (dd, 1 H) 7,16 (dd, 1 H) 7,35 (br. s., 1 H).

Ví dụ 46: *N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxyletylamino)-5-(triflo-metyl)benzamid

Bước 1: Axit 2-(2-metoxyletylamino)-5-(triflo-metyl)benzoic

1,1,2-trimetoxietan (0,268mL, 2,081mmol), axit trifloaxetic (0,2mL, 2,69mmol) và nước (0,2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 10 phút. Cooled hỗn hợp cùng với axit axetic băng (0,298mL, 5,20mmol) được bổ sung từ từ vào axit 2-amino-5-(triflo-metyl)benzoic (0,427g, 2,081mmol) trong 1,2-đicloetan (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Natri triaxetoxi borohyđrua (1,323g, 6,24mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước (10mL) và các dung môi được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo để thu được 0,253g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 3,30 (s, 3 H) 3,39 - 3,46 (m, 2 H) 3,51 - 3,62 (m, 2 H) 6,93 (d, 1 H) 7,63 (dd, 1 H) 8,03 (dd, 1 H) 8,38 (br. s., 1 H) 13,22 (br. s., 1

H).

Bước 2: *N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxyletylamino)-5-(triflometyl)-benzamid

Axit 2-(2-metoxyletylamino)-5-(triflometyl)benzoic (0,100g, 0,380mmol), 3-ethylpent-1-yn-3-amin hydroclorua (0,081g, 0,494mmol), HOBt (0,056g, 0,418mmol), EDCI (0,080g, 0,418mmol) và DIPEA (0,139mL, 0,798mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng vào cuối tuần. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,069g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,05 (t, 6 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,21 - 2,32 (m, 2 H) 2,44 (s, 1 H) 3,34 - 3,43 (m, 5 H) 3,61 (t, 2 H) 6,01 (br. s, 1 H) 6,73 (d, 1 H) 7,44 - 7,55 (m, 2 H) 7,81 (t, 1 H).

Ví dụ 47: *N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-5-iodo-2-(2-metoxyletylamino)benzamid

Bước 1: Axit 5-iodo-2-(2-metoxyletylamino)benzoic

1,1,2-trimetoxyetan (0,268mL, 2,081mmol), axit trifloaxetic (0,2mL, 2,69mmol) và nước (0,2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 10 phút. Hỗn hợp đã nguội cùng với axit axetic băng (0,298mL, 5,20mmol) được bổ sung từ từ vào 2-amino-5-iodoaxit benzoic (0,547g, 2,081mmol) trong 1,2-đicloetan (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Natri triaxetoxy borohydrua (1,323g, 6,24mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước (10mL) và các dung môi được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký pha đảo để thu được 0,206g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 3,29 (s, 3 H) 3,30 - 3,37 (m, 2 H) 3,49 - 3,59 (m, 2 H) 6,64 (d, 1 H) 7,59 (dd, 1 H) 7,69 - 8,29 (m, 2 H) 12,84 (br. s, 1 H).

Bước 2: *N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-5-iodo-2-(2-metoxyletylamino)benzamid

Axit 5-iodo-2-(2-metoxyletylamino)benzoic (0,100g, 0,311mmol), 3-ethylpent-1-yn-3-amin hydroclorua (0,066g, 0,405mmol), HOBt (0,046g, 0,343mmol), EDCI (0,066g,

0,343mmol) và DIPEA (0,114mL, 0,654mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng vào cuối tuần. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,076g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,03 (t, 6 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 2,25 (dq, 2 H) 2,42 (s, 1 H) 3,27 - 3,34 (m, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 3,58 (t, 2 H) 5,90 (br. s, 1 H) 6,49 (d, 1 H) 7,36 (br. s., 1 H) 7,50 (dd, 1 H) 7,53 (d, 1 H).

Ví dụ 48: 2-(2-metoxyletylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamid

Axit 2-(2-metoxyletylamino)-5-(triflometyl)benzoic (0,100g, 0,380mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,044mL, 0,418mmol), HOBt (0,056g, 0,418mmol), EDCI (0,080g, 0,418mmol) và DIPEA (0,073mL, 0,418mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng vào cuối tuần. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,080g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,75 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 3,34 - 3,42 (m, 5 H) 3,59 - 3,64 (m, 2 H) 6,10 (br. s., 1 H) 6,73 (d, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 8,02 (t, 1 H).

Ví dụ 49: 2-(butylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Axit 2-(butylamino)-5-flobenzoic

Butyraldehyt (0,168mL, 1,862mmol) và axit axetic băng (0,254mL, 4,43mmol) được bổ sung vào metyl-2-amino-5-flobenzoat (0,3g, 1,774mmol) trong 1,2-đicloetan (10mL) ở 0°C. Natri triaxetoxi borohyđrua (0,752g, 3,55mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng nước (10mL) và các lớp thu được được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 1M và nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô hợp chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,289g hợp chất mong

muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,97 (t, 3 H) 1,41 - 1,52 (m, 2 H) 1,62 - 1,71 (m, 2 H) 3,16 (q, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,58 - 6,64 (m, 1 H) 7,10 (dddd, 1 H) 7,47 (br. s., 1 H) 7,55 - 7,60 (dd, 1 H).

#### Bước 2: Axit 2-(butylamino)-5-flobenzoic

Lithi hydroxit (0,061g, 2,57mmol) được bổ sung vào metyl 2-(butylamino)-5-flobenzoat (0,289g, 1,283mmol) trong THF (8mL) và nước (2mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 8 giờ. THF được làm bay hơi và phần cặn được hoà tan trong nước và rửa một lần bằng DCM. Sau đó pha nước được axit hóa bằng HCl 5M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,253g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 0,92 (t, 3 H) 1,32 - 1,45 (m, 2 H) 1,51 - 1,62 (m, 2 H) 3,15 (t, 2 H) 6,74 (dd, 1 H) 7,27 (ddd, 1 H) 7,48 (dd, 1 H) 10,20 (br. s., 1 H).

#### Bước 3: 2-(butylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Axit 2-(butylamino)-5-flobenzoic (0,100g, 0,473mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,055mL, 0,521mmol), HOBt (0,070g, 0,521mmol), EDCI (0,100g, 0,521mmol) và DIPEA (0,091mL, 0,521mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,037g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,95 (t, 3 H) 1,37 - 1,50 (m, 2 H) 1,56 - 1,69 (m, 2 H) 1,74 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,10 (t, 2 H) 6,05 (br. s., 1 H) 6,58 - 6,65 (m, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 2 H) 7,12 (br. s., 1 H).

#### Ví dụ 50: 5-iđo-2-(2-metoxetylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Axit 5-iđo-2-(2-metoxetylamino)benzoic (0,100g, 0,311mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,036mL, 0,343mmol), HOBt (0,046g, 0,343mmol), EDCI (0,066g,

0,343mmol) và DIPEA (0,060mL, 0,343mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,071g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,72 (s, 6 H) 2,38 (s, 1 H) 3,26 - 3,33 (m, 2 H) 3,37 (s, 3 H) 3,57 (t, 2 H) 6,08 (br. s, 1 H) 6,47 (d, 1 H) 7,47 (dd, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 2 H).

Ví dụ 51: 5-flo-2-(isobutylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-flo-2-(isobutylamino)nicotinic

Metyl 2-clo-5-flonicotinat (0,4g, 2,11mmol), isobutylamin (1,258mL, 12,66mmol) và etanol (4mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút. Sau khi cô đến khô, hỗn hợp thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được hỗn hợp chứa metyl và etyl các este. Hỗn hợp này được hoà tan trong THF (3mL), dung dịch nước natri hydroxit 2M (1,0mL, 2,0mmol) được bổ sung vào và nót được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ. THF được làm bay hơi và phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Các chất rắn được lọc bỏ và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,072g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 0,91 (d, 6 H) 1,80 - 1,93 (m, 1 H) 3,26 (d, 2 H) 7,89 (dd, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 8,29 (d, 1 H) 13,35 (br. s, 1 H).

Bước 2: 5-flo-2-(isobutylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-flo-2-(isobutylamino)nicotinic (0,072g, 0,339mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,037mL, 0,373mmol), HOBt (0,050g, 0,373mmol), EDCI (0,072g, 0,373mmol) và DIPEA (0,065mL, 0,373mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,080g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,98 (d, 6 H) 1,75 (s, 6 H) 1,92 (dquin, 1 H) 2,41 (s, 1 H) 3,26 (dd, 2 H) 5,95 (br. s., 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,11 (d, 1 H).

Ví dụ 52: 5-flo-2-(isopentylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-flo-2-(isopentylamino)nicotinic

Metyl 2-clo-5-flonicotinat (0,266g, 1,403mmol), isoamylamin (0,980mL, 8,42mmol) và etanol (2mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được hoà tan trong THF (5mL). dung dịch nước natri hydroxit 2M (2,105mL, 4,21mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2,5 h. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, THF được làm bay hơi và phần cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Phần rắn được lọc bỏ và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,152g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,93 (d, 6 H) 1,48 - 1,58 (m, 2 H) 1,70 (m, 1 H) 3,44 - 3,52 (m, 2 H) 7,81 - 7,99 (m, 2 H) 8,16 (d, 1 H).

Bước 2: 5-flo-2-(isopentylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-flo-2-(isopentylamino)nicotinic (0,100g, 0,442mmol), 1,1-dimetylpropargyl-amin (0,048mL, 0,486mmol), HOBT (0,066g, 0,486mmol), EDCI (0,093g, 0,486mmol) và DIPEA (0,085mL, 0,486mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,081g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,94 (d, 6 H) 1,48 - 1,58 (m, 2 H) 1,65 - 1,76 (m, 7 H) 2,41 (s, 1 H) 3,39 - 3,46 (m, 2 H) 5,94 (br. s., 1 H) 7,29 (dd, 1 H) 7,73 (br. s., 1 H) 8,12 (d, 1 H).

Ví dụ 53: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2-(triflometoxy)-etylamin)benzamit

Bước 1: S,S'-dimethyl O,O'-2,2'-oxybis(etan-2,1-diyl) dicarbonodithioat

Nước natri hydroxit (50 %, 97,0mL, 1844mmol) được bổ sung từ từ vào diethylenglycol (7,0mL, 73,7mmol) và tetrabutylamoni sulfat (50 %, 5,30mL, 4,61mmol). Sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ phòng, cacbon disulfua (97mL, 1605mmol) được bổ sung từ từ vào. Cuối cùng, iodoetan (10,10mL, 162mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 4,5 h ở nhiệt độ môi trường. 20mL nước được bổ sung cẩn thận và hỗn hợp này được khuấy lẫn. Các pha được phân tách và pha nước được chiết ba lần bằng DCM. Các pha hữu cơ thu gom được rửa 2 lần bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 15,07g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 2,58 (s, 6 H) 3,86 - 3,90 (m, 4 H) 4,74 - 4,78 (m, 4 H).

Bước 2: 1-(triflometoxy)-2-(2-(triflometoxy)etoxy)etan

Phức chất HF-pyridin (70 %, 45,5mL, 1750mmol) được bổ sung vào 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoin (55,4g, 194mmol) trong DCM khan (170mL) ở nhiệt độ -78°C trong điều kiện khí N<sub>2</sub>. S,S'-dimethyl O,O'-2,2'-oxybis(etan-2,1-diyl) dicarbonodithioat (9,1g, 31,8mmol) trong DCM khan (60mL) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được rót vào băng đập nhỏ và bão hoà bằng NaCl. Dung dịch nước NaHSO<sub>3</sub> bão hoà được bổ sung cho đến khi màu chuyển thành màu vàng nhạt, tiếp đó tách pha. Pha nước được chiết tiếp hai lần bằng DCM. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch nước NaHSO<sub>3</sub> bão hoà lạnh và nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng cách chưng cất để thu được 3,874g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,73 - 3,78 (m, 4 H) 4,09 - 4,13 (m, 4 H).

Bước 3: 2-(triflometoxy)etyl triflometansulfonat

1-(triflometoxy)-2-(2-(triflometoxy)etoxy)etan (3,874g, 16,00mmol), triflometansulfonic anhydrit (10,50mL, 62,4mmol) và triflic axit (0,382mL, 4,32mmol) được gia nhiệt trong 2 ngày ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện khí N<sub>2</sub>. Các chất dễ bay hơi

được loại ra trong điều kiện áp suất giảm và phần cần được hoà tan trong DCM và rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Phần cần được tinh chế bằng cách chưng cất để thu được 4,222g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 4,25 - 4,31 (m, 2 H) 4,67 - 4,72 (m, 2 H).

#### Bước 4: Axit 5-flo-2-(2-(triflometoxy)etylaminobenzoic

Axit 2-amino-5-flobenzoic (0,100g, 0,645mmol) và triethylamin (0,180mL, 1,289mmol) được bổ sung vào 2-(triflometoxy)etyl triflometansulfonat (0,376g, 1,289mmol) trong THF (10mL) trong điều kiện khí  $\text{N}_2$ . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng vào cuối tuần sau đó 0,100 g (0,343mmol) 2-(triflometoxy)etyltriflometansulfonat được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ  $40^\circ\text{C}$  trong 4 giờ. 5mL nước được bổ sung vào và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 4. Hỗn hợp này được chiết 3 lần bằng EtOAc và các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 2-(triflometoxy)etyl-5-flo-2-((2-(triflometoxy)etyl)amino)benzoat làm chất trung gian. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (0,645mL, 1,289mmol) vào 2-(triflometoxy)etyl 5-flo-2-((2-(triflometoxy)etyl)amino)benzoat trong THF (5mL) được và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ  $50^\circ\text{C}$  trong 5 giờ. THF được làm bay hơi và phần cần được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Các chất rắn được lọc bỏ và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,073g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$ ppm 3,58 (t, 2 H) 4,22 (t, 2 H) 6,81 (dd, 1 H) 7,19 (ddd, 1 H) 7,60 (dd, 1 H).

#### Bước 5: 5-flo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2-(triflometoxy)etylaminobenzoic

Axit 5-flo-2-(2-(triflometoxy)etylaminobenzoic (0,075g, 0,281mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,032mL, 0,309mmol), HOBt (0,042g, 0,309mmol), EDCI (0,059g, 0,309mmol) và DIPEA (0,054mL, 0,486mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,045g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,49 (q, 2 H) 4,10 (t, 2 H) 6,07 (br. s., 1 H) 6,65 (dd, 1 H) 7,02 - 7,12 (m, 2 H) 7,32 - 7,42 (m, 1 H).

Ví dụ 54: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(4,4,4-triflobutylamino)-benzamid

Bước 1: Axit 5-flo-2-(4,4,4-triflobutylamino)benzoic

4,4,4-triflobutyraldehyt (0,305mL, 2,90mmol) và axit trifloaxetic (0,215mL, 2,90mmol) được bổ sung vào Axit 2-amino-5-flobenzoic (0,3g, 1,934mmol) trong DCM khan (5mL) ở 0°C. Natri triaxetoxi borohyđrua (0,615g, 2,90mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước (10mL) và các lớp thu được được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 1M và nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,299g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,91 - 2,01 (m, 2 H) 2,16 - 2,31 (m, 2 H) 3,31 (t, 2 H) 6,64 (dd, 1 H) 7,19 (ddd, 1 H) 7,68 (dd, 1 H).

Bước 2: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(4,4,4-triflobutylamino)benzamid

Axit 5-flo-2-(4,4,4-triflobutylamino)benzoic (0,100g, 0,377mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,044mL, 0,415mmol), HOBt (0,056g, 0,415mmol), EDCI (0,080g, 0,415mmol) và DIPEA (0,072mL, 0,415mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,078g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,12 - 2,28 (m, 2 H) 2,40 (s, 1 H) 3,21 (t, 2 H) 6,03 (br. s., 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,12 - 7,47 (m, 1 H).

Ví dụ 55: 3,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

Bước 1: Axit 3,5-điflo-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic

Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,224mL, 2,60mmol) và axit trifloaxetic (0,193mL, 2,60mmol) được bổ sung vào axit 2-amino-3,5-điflobenzoic (0,3g, 1,733mmol) trong DCM khan (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Natri triaxetoxy borohyđrua (0,551g, 2,60mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng nước (10mL) và các lớp thu được được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri carbonat 1M và nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,414g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 2,36 - 2,50 (m, 2 H) 3,67 (td, 2 H) 7,04 (ddd, 1 H) 7,55 (ddd, 1 H).

Bước 2: 3,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

Axit 3,5-điflo-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic (0,100g, 0,372mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,043mL, 0,409mmol), HOBt (0,055g, 0,409mmol), EDCI (0,078g, 0,409mmol) và DIPEA (0,071mL, 0,409mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,084g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,74 (s, 6 H) 2,31 - 2,46 (m, 3 H) 3,41 (td, 2 H) 5,29 (br. s., 1 H) 6,93 (ddd, 1 H) 7,22 (ddd, 1 H) 7,52 (br. s., 1 H).

Ví dụ 56: 2-(2,2-đifloetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamid

Bước 1: Axit 2-(2,2-đifloetylamin)-5-(triflometyl)nicotinic

Axit 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (0,3g, 1,330mmol), 2,2-đifloetylamin (0,159mL, 2,261mmol), bột đồng (5,1mg, 0,080mmol), đồng(I) bromua (9,5mg, 0,067mmol), kali cacbonat (0,221g, 1,596mmol) và DMF khô (1mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 1 giờ. Một vài lượng EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng axit xitric 0,5M, làm khô trên

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,164g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δppm 3,99 (td, 2 H) 5,88 - 6,23 (m, 1 H) 8,37 (dd, 1 H) 8,50 - 8,55 (m, 1 H).

Bước 2: 2-(2,2-đifloetylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Axit 2-(2,2-đifloetylamin)-5-(triflometyl)nicotinic (0,164g, 0,607mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,070mL, 0,668mmol), HOBt (0,090g, 0,668mmol), EDCI (0,128g, 0,668mmol) và DIPEA (0,116mL, 0,668mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,059g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,76 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 3,91 (tdd, 2 H) 5,78 - 6,22 (m, 2 H) 7,70 (d, 1 H) 8,44 (dd, 1 H) 8,75 (br. s., 1 H).

Ví dụ 57: 2-(2,2-điflopropylamin)-5-flo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 2-(2,2-điflopropylamin)-5-flonicotinic

Axit 2-clo-5-flopyridin-3-carboxylic (0,3g, 1,709mmol), 2,2-điflopropylamin hydroclorua (0,225g, 1,709mmol), bột đồng (6,5mg, 0,103mmol), đồng(I) bromua (12,0mg, 0,085mmol), kali cacbonat (0,638g, 4,61mmol) và DMF khô (2mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút. 0,225 g (1,709mmol) 2,2-điflopropylamin hydroclorua được bổ sung vào và việc chiếu xạ bằng vi sóng được tiếp tục ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút. Một vài lượng EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng axit xitric 0,5M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,076g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δppm 1,62 (t, 3 H) 3,99 (t, 2 H) 7,98 (dd, 1 H) 8,19

(d, 1 H).

**Bước 2: 2-(2,2-điflopropylamino)-5-fluor-N-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid**

Axit 2-(2,2-điflopropylamino)-5-fluoronicotinic (0,076g, 0,325mmol), 1,1-đimethylpropargylamin (0,038mL, 0,357mmol), HOBt (0,048g, 0,357mmol), EDCI (0,068g, 0,357mmol) và DIPEA (0,062mL, 0,357mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,061g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,62 (t, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 3,94 (td, 2 H) 5,99 (br. s., 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H).

Ví dụ 58: 2-(3,3-điflopropylamino)-N-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamid

**Bước 1: Axit 2-(3,3-điflopropylamino)-5-(triflometyl)nicotinic**

Axit 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (0,12g, 0,532mmol), 3,3-điflopropan-1-amin hydroclorua (0,117g, 0,532mmol), bột đồng (2,0mg, 0,032mmol), đồng(I) bromua (3,8mg, 0,027mmol), kali cacbonat (0,162g, 1,170mmol) và DMF khô (1mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 1 giờ. Một vài lượng EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng axit xitric 0,5M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,043g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δppm 2,16 - 2,26 (m, 2 H) 3,73 (t, 2 H) 5,76 - 6,11 (m, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,45 - 8,49 (m, 1 H).

**Bước 2: 2-(3,3-điflopropylamino)-N-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamid**

Axit 2-(3,3-điflopropylamino)-5-(triflometyl)nicotinic (0,043g, 0,151mmol), 1,1-đimethylpropargylamin (0,018mL, 0,166mmol), HOBt (0,022g, 0,166mmol), EDCI

(0,032g, 0,166mmol) và DIPEA (0,029mL, 0,166mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,030g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,75 (s, 6 H) 2,13 - 2,28 (m, 2 H) 2,43 (s, 1 H) 3,70 (q, 2 H) 5,76 - 6,18 (m, 2 H) 7,67 (d, 1 H) 8,44 (dd, 1 H) 8,53 - 8,68 (m, 1 H).

Ví dụ 59: 5-clo-2-(2,2-điflopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-clo-2-(2,2-điflopropylamino)nicotinic

Axit 2,5-điclonicotinic (0,3g, 1,564mmol), 2,2-điflopropylamin hydroclorua (0,121g, 0,920mmol), bột đồng (3,5mg, 0,055mmol), đồng(I) bromua (6,6mg, 0,046mmol), kali cacbonat (0,343g, 2,483mmol) và DMF khô (2mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút. 0,10g (0,760mmol) 2,2-điflopropylamin hydroclorua và 1mL DMF được bổ sung vào và việc chiếu xạ bằng vi sóng được tiếp tục trong 1 giờ ở nhiệt độ 170°C và trong 2 giờ ở 180°C. Một vài lượng EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng axit xitric 0,5M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,061g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,62 (t, 3 H) 3,99 (t, 2 H) 8,15 (d, 1 H) 8,21 (d, 1 H).

Bước 2: 5-clo-2-(2,2-điflopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-clo-2-(2,2-điflopropylamino)nicotinic (0,061g, 0,243mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,028mL, 0,268mmol), HOBt (0,036g, 0,268mmol), EDCI (0,051g, 0,268mmol) và DIPEA (0,047mL, 0,268mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,015g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,61 (t, 3 H) 1,74 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 3,94 (td, 2 H) 6,06 (br. s., 1 H) 7,52 (d, 1 H) 8,14 (d, 1 H) 8,30 (t, 1 H).

Ví dụ 60: 5-clo-2-(3,3-điflopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-clo-2-(3,3-điflopropylamino)nicotinic

Axit 2,5-điclonicotinic (0,166g, 0,867mmol), 3,3-điflopropan-1-amin hydroclorua (0,190g, 0,867mmol), bột đồng (3,3mg, 0,052mmol), đồng(I) bromua (6,2mg, 0,043mmol), kali cacbonat (0,263g, 1,906mmol) và DMF khô (2mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 170°C trong 2 giờ. Một vài lượng EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng axit xitric 0,5M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,029g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 2,20 (ttđ, 2 H) 3,68 (t, 2 H) 5,75 - 6,17 (m, 1 H) 8,13 (d, 1 H) 8,21 (d, 1 H).

Bước 2: 5-clo-2-(3,3-điflopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-clo-2-(3,3-điflopropylamino)nicotinic (0,029g, 0,116mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,013mL, 0,127mmol), HOBt (0,017g, 0,127mmol), EDCI (0,024g, 0,127mmol) và DIPEA (0,022mL, 0,127mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,015g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,18 (ttđ, 2 H) 2,42 (s, 1 H) 3,63 (td, 2 H) 5,75 - 6,13 (m, 2 H) 7,49 (dd, 1 H) 8,08 - 8,24 (m, 2 H).

Ví dụ 61: 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(neopentylamino) benzamit

Bước 1: Axit 4,5-điflo-2-(neopentylamino)benzoic

Axit 4,5-đifloanthranilic (0,5g, 2,89mmol) và 1,2-đicloetan (10mL) được làm lạnh

đến nhiệt độ 0°C. Trimethylaxetalđehyt (0,329mL, 3,03mmol) và axit axetic băng (0,413mL, 7,22mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxo borohyđrua (1,224g, 5,78mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri carbonat 1M và nước muối. Các pha nước bazơ được thu gom và axit hóa bằng HCl. Pha nước axit được chiết hai lần bằng DCM và các pha DCM thu gom được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 0,556g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,04 (s, 9 H) 2,92 (s, 2 H) 6,32 - 6,53 (m, 1 H) 7,77 (m, 2 H).

Bước 2: 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(neopentylamino)benzamid

Axit 4,5-điflo-2-(neopentylamino)benzoic (100mg, 0,411mmol), DCM (3mL), EDCI (95mg, 0,493mmol), HOBt (27,8mg, 0,206mmol), DIPEA (0,143mL, 0,822mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,048mL, 0,452mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,93 - 1,06 (m, 9 H) 1,73 (s, 6 H) 2,38 (s, 1 H) 2,84 (d, 2 H) 5,74 - 5,99 (m, 1 H) 6,42 (dd, 1 H) 7,04 - 7,18 (m, 1 H) 7,56 (br. s., 1 H).

Ví dụ 62: 4,5-điflo-2-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Axit 4,5-điflo-2-(isobutylamino)benzoic

Axit 4,5-đifloanthranilic (0,5g, 2,89mmol) và 1,2-đicloetan (10mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Isobutyralđehyt (0,277mL, 3,03mmol) và axit axetic băng (0,413mL, 7,22mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxo borohyđrua (1,224g, 5,78mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được chiết bằng dung dịch natri carbonat 1M và nước muối. Các pha nước bazơ được thu gom và axit hóa bằng HCl. Pha nước axit được chiết hai lần bằng

DCM và các pha DCM thu gom được được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 0,593g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,97 - 1,08 (s, 6 H) 1,97 (dt, 1 H) 2,97 (d, 2 H) 6,42 (dd, 1 H) 7,77 (dd, 2 H).

Bước 2: 4,5-điflo-2-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Axit 4,5-điflo-2-(isobutylamino)benzoic (100mg, 0,436mmol), DCM (3mL), EDCI (100mg, 0,523mmol), HOBt (29,5mg, 0,218mmol), DIPEA (0,152mL, 0,873mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,050mL, 0,480mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 87mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,93 - 1,05 (s, 6 H) 1,73 (s, 6 H) 1,92 (dt, 1 H) 2,39 (s, 1 H) 2,87 (dd, 2 H) 5,88 (br. s., 1 H) 6,28 - 6,48 (m, 1 H) 7,03 - 7,20 (m, 1 H) 7,60 (br. s., 1 H).

Ví dụ 63: 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamidit

Bước 1: 2-Amino-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Axit 4,5-đifloanthranilic (100mg, 0,578mmol), DCM (3mL), EDCI (133mg, 0,693mmol), HOBt (39,0mg, 0,289mmol), DIPEA (0,201mL, 1,155mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,067mL, 0,635mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 64mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 5,52 (br. s., 2 H) 5,91 (br. s., 1 H) 6,44 (dd, 1 H) 7,11 (dd, 1 H).

Bước 2: 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamidit

2-Amino-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit (64mg, 0,269mmol) và 1,2-

đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Propionalđehyt (0,021mL, 0,282mmol) và axit axetic băng (0,038mL, 0,672mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxxy borohyđrua (114mg, 0,537mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được rửa bằng nước, dung dịch natri carbonat 1M và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 44mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,00 (t, 3 H) 1,61 - 1,70 (m, 2 H) 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,03 (td, 2 H) 5,87 (br. s., 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,12 (dd, 1 H) 7,53 (d, 1 H).

Ví dụ 64: 2-(butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Bước 1: 2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Axit antranilic (100mg, 0,729mmol), DCM (3mL), EDCI (168mg, 0,875mmol), HOBt (49,3mg, 0,365mmol), DIPEA (0,254mL, 1,458mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,084mL, 0,802mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 69mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,69 - 1,82 (s, 6 H) 2,38 (s, 1 H) 5,53 (br. s., 2 H) 6,08 (br. s., 1 H) 6,57 - 6,72 (m, 2 H) 7,16 - 7,30 (m, 2 H).

Bước 2: 2-(butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit (69mg, 0,341mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Butyralđehyt (0,032mL, 0,358mmol) và axit axetic băng (0,049mL, 0,853mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxxy borohyđrua (145mg, 0,682mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được rửa bằng nước, dung dịch natri carbonat 1M và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh

để thu được 58mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,95 (t, 3 H) 1,44 (dq, 2 H) 1,59 - 1,69 (m, 2 H) 1,73 (s, 6 H) 2,38 (s, 1 H) 3,13 (td, 2 H) 6,06 (br. s., 1 H) 6,54 (td, 1 H) 6,67 (d, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,42 - 7,58 (m, 1 H).

Ví dụ 65: 2-(etylamin)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

2-Amino-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid (100mg, 0,420mmol) và 1,2-dicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axetaldehyt (0,026mL, 0,462mmol) và axit axetic băng (0,060mL, 1,049mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (178mg, 0,840mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được rửa bằng nước, dung dịch natri carbonat 1M và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 69mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,28 (t, 3 H) 1,65 - 1,80 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 3,10 (qd, 2 H) 5,89 (br. s., 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 7,47 (br. s., 1 H).

Ví dụ 66: 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

Bước 1: 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino) benzamid

Axit 4,5-đifloanthranilic (5g, 28,9mmol) và diclometan (75mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (3,73mL, 43,3mmol) và axit axetic băng (4,13mL, 72,2mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (12,24g, 57,8mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa ba lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 7,64g hợp chất mong muốn.

LC/MS  $[M+1]$  270,1

Bước 2: 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino) benzamid

Axit 4,5-điflo-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic (7,64g, 28,4mmol), diclometan

(100mL), EDCI (6,53g, 34,1mmol), HOBt (3,84g, 28,4mmol), DIPEA (12,36mL, 71,0mmol) và 1,1-đimethylpropargylamin (3,88mL, 36,9mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng dung dịch NaOH 1M và HCl 1M và một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được kết tinh từ hỗn hợp isopropanol/heptan để thu được 5,58g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,68 - 1,78 (m, 6 H) 2,35 - 2,52 (m, 2 H) 2,40 (s, 1H) 3,39 (td, 2 H) 5,90 (br. s., 1 H) 6,41 (dd, 1 H) 7,16 (dd, 1 H) 7,75 (br. s., 1 H).

Ví dụ 67: 4,5-điflo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

2-Amino-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit (100mg, 0,420mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axeton (0,037mL, 0,504mmol) và axit axetic băng (0,072mL, 1,259mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohydrua (356mg, 1,679mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong bốn đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 15mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,23 (d, 6 H) 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,51 (dq, 1 H) 5,89 (br. s., 1 H) 6,42 (dd, 1 H) 7,12 (dd, 1 H) 7,40 (d, 1 H).

Ví dụ 68: *N*-(3,5-đimetylhex-1-yn-3-yl)-4,5-điflo-2-(isobutylamino)-benzamidit

Bước 1: 3-clo-3,5-đimetylhex-1-yn

Đồng(I) clorua (3,14g, 31,7mmol, canxi clorua khan (4,40g, 39,6mmol) và hợp kim đồng-thiếc (40mg, 79mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và dung dịch hydroclorua lạnh đậm đặc (33,4mL, 396mmol) được bổ sung vào. 3,5-đimetyl-1-hexyn-3-ol (11,64mL, 79mmol) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong hai giờ. Các lớp được phân tách và pha hợp chất mong muốn được rửa hai lần bằng HCl 5M và một lần bằng nước. Hợp chất thu được được chưng cất trong điều kiện chân không để thu được 7,72g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,04 (dd, 6 H) 1,77 - 1,96 (m, 5 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 2,65 (s, 1 H).

**Bước 2: 3,5-đimethylhex-1-yn-3-amin hydroclorua**

Sắt(III) clorua (0,086g, 0,532mmol) được bổ sung vào lạnh ( $-78^\circ\text{C}$ ) amoniac lỏng (khoảng 25mL). Amoniacc (khoảng 60mL) được bổ sung thêm vào và natri (1,285g, 55,9mmol) được bổ sung một cách cẩn thận ở dạng miếng nhỏ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ  $-78^\circ\text{C}$  trong 15 phút và 3-clo-3,5-đimethylhex-1-yn (7,7g, 53,2mmol) trong dietyl ete (20mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ  $-78^\circ\text{C}$  trong 3 giờ, pha loãng bằng dietyl ete (75mL) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ , lạnh nước (70mL) được bổ sung từ từ vào và khuấy trong 20 phút. Các lớp được phân tách và pha nước được chiết bằng dietyl ete. Các pha hữu cơ được thu gom, rửa hai lần bằng nước, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và làm bay hơi đến khô. 10%  $\text{HCl}/\text{EtOAc}$  (32,3mL, 80mmol) được bổ sung vào làm bay hơi phần cần, hỗn hợp này được khuấy trong một khoảng thời gian và làm bay hơi đến khô. Phần cần bay hơi được nghiền bằng dietyl ete và phần kết tủa rắn được lọc và làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ  $40^\circ\text{C}$  qua đêm để thu được 6,15g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,05 (t, 6 H) 1,71 (s, 3 H) 1,72 - 2,03 (m, 3 H) 2,64 (s, 1 H).

**Bước 3: *N*-(3,5-đimethylhex-1-yn-3-yl)-4,5-điflo-2-(isobutylamino)benzamid**

Axit 4,5-điflo-2-(isobutylamino)benzoic (100mg, 0,436mmol), DCM (3mL), EDCI (100mg, 0,523mmol), HOBt (29,5mg, 0,218mmol), DIPEA (0,228mL, 1,309mmol) và 3,5-đimethylhex-1-yn-3-amin hydroclorua (92mg, 0,567mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 81mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,93 - 1,07 (m, 12 H) 1,68 - 1,81 (m, 4 H) 1,93 (tt, 2 H) 2,10 (dd, 1 H) 2,43 (s, 1 H) 2,87 (dd, 2 H) 5,88 (s, 1 H) 6,39 (dd, 1 H) 7,09

(dd, 1 H) 7,43 - 7,57 (m, 1 H).

Ví dụ 69: *N*-(3,4-đimethylpent-1-yn-3-yl)-4,5-điflo-2-(isobutylamino)-benzamid

Bước 1: 3-clo-3,4-đimethylpent-1-yn

Đồng(I) clorua (3,32g, 33,5mmol, canxi clorua khan (4,65g, 41,9mmol) và hợp kim đồng-thiếc (40mg, 84mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và dung dịch hydroclorua lạnh đậm đặc (35,4mL, 419mmol) được bổ sung vào. 3,5-đimethyl-1-pentyn-3-ol (11,49mL, 84mmol) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong hai giờ. Các lớp được phân tách và pha hợp chất mong muốn được rửa hai lần bằng HCl 5M và một lần bằng nước. Hợp chất thu được được chưng cất trong điều kiện chân không để thu được 7,25g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,13 (dd, 6 H) 1,81 (s, 3 H) 2,06 (dt, 1 H) 2,64 (s, 1 H).

Bước 2: 3,4-đimethylpent-1-yn-3-amin hydroclorua

Sắt(III) clorua (0,089g, 0,551mmol) được bổ sung vào lạnh (-78°C) amoniac lỏng (khoảng 25mL). Amoniac (khoảng 60mL) được bổ sung thêm vào và natri (1,331g, 57,9mmol) được bổ sung một cách cẩn thận ở dạng miếng nhỏ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút và 3-clo-3,4-đimethylpent-1-yn (7,2g, 55,1mmol) trong dietyl ete (20mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 3 giờ, pha loãng bằng dietyl ete (75mL) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, lạnh nước (70mL) được bổ sung từ từ vào và khuấy trong 20 phút. Các lớp được phân tách và pha nước được chiết bằng dietyl ete. Các pha hữu cơ được thu gom, rửa hai lần bằng nước, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và làm bay hơi đến khô. 10% HCl/EtOAc (32,3mL, 80mmol) được bổ sung vào làm bay hơi phần cần, hỗn hợp này được khuấy trong một khoảng thời gian và làm bay hơi đến khô. Phần cần bay hơi được nghiền với dietyl ete và Phần kết tủa rắn được lọc và làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để thu được 6,15g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*) δppm 1,13 (dd, 6 H) 1,61 (s, 3 H) 2,05 (m, 1 H)

3,31 (s, 1 H).

Bước 3: *N*-(3,4-đimethylpent-1-yn-3-yl)-4,5-điflo-2-(isobutylamino)benzamidit

Axit 4,5-điflo-2-(isobutylamino)benzoic (100mg, 0,436mmol), DCM (3mL), EDCI (100mg, 0,524mmol), HOBt (29,5mg, 0,218mmol), DIPEA (0,228mL, 1,309mmol) và 3,4-đimethylpent-1-yn-3-amin hydroclorua (84mg, 0,567mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 86mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,92 - 1,14 (m, 12 H) 1,71 (d, 3 H) 1,85 - 2,02 (m, 1 H) 2,41 (s, 1 H) 2,54 (m, 1 H) 2,81 - 2,94 (m, 2 H) 5,87 (br. s., 1 H) 6,31 - 6,49 (m, 1 H) 7,02 - 7,20 (m, 1 H) 7,48 (br. s., 1 H).

Ví dụ 70: 4,5-điflo-2-(isobutylamino)-*N*-(3-methylhex-1-yn-3-yl)benzamidit

Bước 1: 3-clo-3-methylhex-1-yn

Đồng(I) clorua (3,53g, 35,7mmol, canxi clorua khan (4,95g, 44,6mmol) và hợp kim đồng-thiếc (40mg, 89mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và dung dịch hydroclorua lạnh đậm đặc (37,6mL, 446mmol) được bổ sung vào. 3-metyl-1-hexyn-3-ol (11,19mL, 89mmol) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong hai giờ. Các lớp được phân tách và pha hợp chất mong muốn được rửa hai lần bằng HCl 5M và một lần bằng nước. Hợp chất thu được được chưng cất trong điều kiện chân không để thu được 7,24g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,98 (t, 3 H) 1,58 - 1,72 (m, 2 H) 1,81 - 1,85 (s, 3 H) 1,86 - 1,96 (m, 2 H) 2,63 (s, 1 H).

Bước 2: 3-methylhex-1-yn-3-amin hydroclorua

Sắt(III) clorua (0,089g, 0,551mmol) được bổ sung vào lạnh (-78°C) amoniac lỏng (khoảng 25mL). Amoniacc (khoảng 60mL) được bổ sung thêm vào và natri (1,331g, 57,9mmol) được bổ sung một cách cẩn thận ở dạng miếng nhỏ. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ  $-78^{\circ}\text{C}$  trong 15 phút và 3-clo-3-methylhex-1-yn (7,2g, 55,1mmol) trong diethyl ete (20mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ  $-78^{\circ}\text{C}$  trong 4 giờ, pha loãng bằng diethyl ete (75mL) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ  $0^{\circ}\text{C}$ , lạnh nước (70mL) được bổ sung từ từ vào và khuấy trong 20 phút. Các lớp được phân tách và pha nước được chiết bằng diethyl ete. Các pha hữu cơ được thu gom, rửa hai lần bằng nước, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và làm bay hơi đến khô. 10%  $\text{HCl}/\text{EtOAc}$  (33,5mL, 83mmol) được bổ sung vào làm bay hơi phần cần, hỗn hợp này được khuấy trong một khoảng thời gian và làm bay hơi đến khô. Phần cần bay hơi được nghiền với diethyl ete và Phần kết tủa rắn được lọc và làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ  $40^{\circ}\text{C}$  qua đêm để thu được 6,32g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d$ )  $\delta$ ppm 1,04 (t, 3 H) 1,52 - 1,65 (m, 5 H) 1,71 - 1,93 (m, 2 H) 3,30 (s, 1 H).

### Bước 3: 4,5-điflo-2-(isobutylamino)-*N*-(3-methylhex-1-yn-3-yl)benzamidit

Axit 4,5-điflo-2-(isobutylamino)benzoic (100mg, 0,436mmol), DCM (3mL), EDCI (100mg, 0,524mmol), HOBT (29,5mg, 0,218mmol), DIPEA (0,228mL, 1,309mmol) và 3-methylhex-1-yn-3-amin hydroclorua (84mg, 0,567mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng dung dịch  $\text{NaOH}$  1M và một lần bằng dung dịch  $\text{HCl}$  1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 90mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3-d$ )  $\delta$ ppm 0,94 - 1,03 (m, 9 H) 1,45 - 1,59 (m, 2 H) 1,72 (s, 3 H) 1,76 - 1,98 (m, 2 H) 2,10 (m, 1 H) 2,40 (s, 1 H) 2,87 (dd, 2 H) 5,83 (s, 1 H) 6,39 (dd, 1 H) 7,11 (dd, 1 H) 7,51 (d, 1 H).

### Ví dụ 71: 4-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino) benzamidit

#### Bước 1: Axit 4-flo-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic

Axit 2-amino-4-flobenzoic (200mg, 1,289mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ  $0^{\circ}\text{C}$ . Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,144mL, 1,676mmol) và axit axetic băng (0,148mL, 2,58mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxyl borohydrua

(683mg, 3,22mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 172mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 2,39 - 2,55 (m, 2 H) 3,50 (m, 2 H) 6,24 - 6,45 (m, 2 H) 7,88 - 8,06 (m, 2 H).

**Bước 2: 4-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid**

Axit 4-flo-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic (170mg, 0,677mmol), DCM (3mL), EDCI (156mg, 0,812mmol), HOBt (91mg, 0,677mmol), DIPEA (0,236mL, 1,354mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,093mL, 0,880mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 59mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 2,40 - 2,54 (m, 2 H) 3,34 - 3,50 (m, 2 H) 5,98 (br. s., 1 H) 6,23 - 6,39 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 8,05 (br. s., 1 H).

Ví dụ 72: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropyl-amino)-benzamid

**Bước 1: 2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)benzamid**

Axit 2-amino-4-(triflometyl)benzoic (1g, 4,87mmol), DCM (30mL), EDCI (1,121g, 5,85mmol), HOBt (0,659g, 4,87mmol), DIPEA (1,698mL, 9,75mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,667mL, 6,34mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 1,519g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 5,72 (br. s., 2 H) 6,27 (s, 1 H) 6,74 - 6,83 (m, 1 H) 6,87 (m, 1 H) 7,37 (d, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)benzamid (100mg, 0,370mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,041mL, 0,481mmol) và axit axetic băng (0,042mL, 0,740mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (196mg, 0,925mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,041mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,041mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế trước tiên bằng phương pháp HPLC điều chế và cuối cùng bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 36mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,74 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 2,42 - 2,53 (m, 2 H) 3,48 (td, 2 H) 6,09 (br. s., 1 H) 6,78 - 6,93 (m, 2 H) 7,41 (d, 1 H) 7,75 - 7,91 (m, 1 H).

Ví dụ 73: 4-metoxi-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

Bước 1: Axit 4-metoxi-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic

Axit 2-amino-4-metoxibenzoic (200mg, 1,196mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,134mL, 1,555mmol) và axit axetic băng (0,137mL, 2,393mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (634mg, 2,99mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 154mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 2,40 - 2,55 (m, 2 H) 3,51 (t, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,09 (m, 1 H) 6,26 (m, 1 H) 7,80 - 7,95 (m, 2 H).

Bước 2: 4-metoxý-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino) benzamit

Axit 4-metoxý-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic (150mg, 0,570mmol), DCM (3mL), EDCI (131mg, 0,684mmol), HOBt (77mg, 0,570mmol), DIPEA (0,199mL, 1,140mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,078mL, 0,741mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 63mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,38 (s, 1 H) 2,39 - 2,53 (m, 2 H) 3,35 - 3,51 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 5,95 (br. s., 1 H) 6,12 (d, 1 H) 6,17 (dd, 1 H) 8,09 (t, 1 H).

Ví dụ 74: 4-metoxý-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamit

Bước 1: Axit 4-metoxý-2-(propylamino)benzoic

Axit 2-amino-4-metoxýbenzoic (200mg, 1,196mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Propionaldehyt (0,113mL, 1,555mmol) và axit axetic băng (0,137mL, 2,393mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxý borohyđrua (634mg, 2,99mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 116mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,03 (t, 3 H) 1,72 (m, 2 H) 3,15 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 6,10 (d, 1 H) 6,19 (dd, 1 H) 7,92 (m, 2 H).

Bước 2: 4-metoxý-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamit

Axit 4-metoxý-2-(propylamino)benzoic (116mg, 0,554mmol), DCM (3mL), EDCI (128mg, 0,665mmol), HOBt (74,9mg, 0,554mmol), DIPEA (0,193mL, 1,109mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,076mL, 0,721mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được

tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 43mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,00 (t, 3 H) 1,62 - 1,80 (m, 8 H) 2,37 (s, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 5,92 (br. s., 1 H) 6,04 - 6,17 (m, 2 H) 7,18 - 7,31 (m, 1 H) 7,88 (br. s., 1 H).

Ví dụ 75: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometoxy)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

Bước 1: 2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometoxy)benzamid

Axit 2-amino-5-(triflometoxy)benzoic (500mg, 2,261mmol), DCM (15mL), EDCI (520mg, 2,71mmol), HOBt (306mg, 2,261mmol), DIPEA (0,788mL, 4,52mmol) và 1,1-dimetylpropargylamin (0,309mL, 2,94mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 563mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,24 (br. s 2 H) 2,41 (s, 1 H) 5,56 (d, 1 H) 6,65 (d, 1 H) 7,03 - 7,12 (m, 1 H) 7,17 (d, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometoxy)-2-(3,3,3-triflopropyl-amino)-benzamid

2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometoxy)benzamid (100mg, 0,349mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,039mL, 0,454mmol) và axit axetic băng (0,040mL, 0,699mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (185mg, 0,873mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,039mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,039mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và hai lần bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 15mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,41 - 2,51 (m, 2 H) 3,37 - 3,52 (m, 2 H) 5,99 (br. s., 1 H) 6,55 - 6,71 (m, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 7,70 (br. s., 1 H).

Ví dụ 76: 5-metoxý-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Bước 1: 2-Amino-5-metoxý-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Axit 2-amino-5-metoxýbenzoic (500mg, 2,99mmol), DCM (15mL), EDCI (688mg, 3,59mmol), HOBt (404mg, 2,99mmol), DIPEA (1,042mL, 5,98mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,409mL, 3,89mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 165mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 5,12 (br. s., 2 H) 6,22 (br. s., 1 H) 6,63 - 6,68 (m, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H).

Bước 2: 5-metoxý-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

2-Amino-5-metoxý-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid (80mg, 0,344mmol) và 1,2-dicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,039mL, 0,448mmol) và axit axetic băng (0,039mL, 0,689mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxý borohyđrua (182mg, 0,861mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. DCM được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 61mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,38 - 2,50 (m, 3 H) 3,42 (t, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 6,19 (br. s., 1 H) 6,65 (d, 1 H) 6,88 - 7,03 (m, 3 H).

Ví dụ 77: 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

Bước 1: Axit 5-metyl-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic

Axit 2-amino-5-methylbenzoic (200mg, 1,196mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,148mL, 1,720mmol) và axit axetic băng (0,151ml, 2,65mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxxy borohyđrua (701mg, 3,31mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 308mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 2,26 (s, 3 H) 2,37 - 2,57 (m, 2 H) 3,46 - 3,59 (m, 2 H) 6,61 (d, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,77 - 7,86 (m, 1 H).

Bước 2: 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Axit 5-metyl-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic (308mg, 1,246mmol), DCM (3mL), EDCI (287mg, 1,495mmol), HOBt (168mg, 1,246mmol), DIPEA (0,434mL, 2,492mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,170mL, 1,620mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 195mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,68 - 1,80 (m, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,32 - 2,54 (m, 3 H) 3,35 - 3,51 (m, 2 H) 6,08 (br. s., 1 H) 6,59 (d, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 7,42 - 7,52 (m, 1 H).

Ví dụ 78: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(metylthio)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Bước 1: Axit 5-(metylthio)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic

Axit 2-amino-5-methylmercaptobenzoic (146mg, 0,797mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,089mL, 1,036mmol) và axit axetic băng (0,091ml, 1,594mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxxy borohyđrua (422mg, 1,992mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C,

DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 186mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 2,37 - 2,60 (m, 2 H) 2,44 (s, 3H) 3,55 (t, 2 H) 6,66 (d, 1 H) 7,48 (dd, 1 H) 7,60 - 7,89 (m, 1 H) 8,04 (d, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(metylthio)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid

Axit 4-(metylthio)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic (186mg, 0,666mmol), DCM (3mL), EDCI (153mg, 0,799mmol), HOBt (90mg, 0,666mmol), DIPEA (0,232mL, 1,332mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,091mL, 0,866mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 123mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$  1,73 (s, 6 H) 2,35 - 2,52 (m, 6 H) 3,45 (t, 2 H) 6,08 (br. s., 1 H) 6,58 - 6,69 (m, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,68 - 7,84 (m, 1 H).

Ví dụ 79: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Bước 1: Axit 2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic

Axit antranilic (250mg, 1,823mmol) và 1,2-dicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,204mL, 2,370mmol) và axit axetic băng (0,261ml, 4,56mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (773mg, 3,65mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa ba lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 410mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 2,39 - 2,56 (m, 2 H) 3,55 (t, 2 H) 6,64 - 6,76 (m, 2 H) 7,44 (m, 1 H) 7,55 - 7,90 (m, 1 H) 8,02 (dd, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Axit 2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic (410mg, 1,758mmol), DCM (3mL), EDCI (404mg, 2,110mmol), HOBt (238mg, 1,758mmol), DIPEA (0,613mL, 3,52mmol) và 1,1-dimethylpropargylamin (0,241mL, 2,286mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 221mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 2,40 - 2,51 (m, 2 H) 3,36 - 3,55 (m, 2 H) 6,08 (br. s., 1 H) 6,57 - 6,74 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,74 (t, 1 H).

Ví dụ 80: 2-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Axit 2-(isobutylamino)benzoic

Axit antranilic (250mg, 1,823mmol) và 1,2-đicloetan (10mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Isobutyraldehyt (0,216mL, 2,370mmol) và axit axetic băng (0,313ml, 5,47mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxyl borohydrua (1545mg, 7,29mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa ba lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 439mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 0,98 - 1,09 (m, 6 H) 1,98 (dt, 1 H) 3,03 (d, 2 H) 6,51 - 6,71 (m, 2 H) 7,37 (m, 1 H) 7,92 - 8,06 (m, 1 H).

Bước 2: 2-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Axit 2-(isobutylamino)benzoic (352mg, 1,822mmol), DCM (3mL), EDCI (419mg, 2,186mmol), HOBt (246mg, 1,822mmol), DIPEA (0,635mL, 3,64mmol) và 1,1-dimethylpropargylamin (0,249mL, 2,368mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung

dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 244mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,99 (d, 6 H) 1,73 (s, 6 H) 1,86 - 2,03 (m, 1 H) 2,38 (s, 1 H) 2,95 (dd, 2 H) 6,05 (br. s., 1 H) 6,47 - 6,58 (m, 1 H) 6,66 (dd, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H) 7,60 (br. s., 1 H).

Ví dụ 81: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(neopentylamino)benzamidit

Bước 1: Axit 2-(neopentylamino)benzoic

Axit antranilic (250mg, 1,823mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Trimetylaxetaldehyt (0,257mL, 2,370mmol) và axit axetic băng (0,261ml, 4,56mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohydrua (773mg, 3,65mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa ba lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 387mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,05 (s, 9 H) 2,99 (s, 2 H) 6,57 (m, 1 H) 6,70 (dd, 1 H) 7,37 (m, 1 H) 7,93 - 8,02 (m, 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(neopentylamino)benzamidit

Axit 2-(neopentylamino)benzoic (378mg, 1,824mmol), DCM (3mL), EDCI (420mg, 2,188mmol), HOBt (246mg, 1,824mmol), DIPEA (0,635mL, 3,65mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,249mL, 2,371mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 272mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,96 - 1,07 (m, 9 H) 1,68 - 1,80 (m, 6 H) 2,37 (s, 1 H) 2,92 (d, 2 H) 6,04 (br. s., 1 H) 6,46 - 6,58 (m, 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 7,18 - 7,38 (m, 2 H) 7,52 (d, 1 H).

Ví dụ 82: 2-(*tert*-butylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Bước 1: Axit 2-(*tert*-butylamino)-4,5-điflobenzoic

Axit 2-brom-4,5-điflobenzoic (250mg, 1,055mmol), *tert*-butylamin (0,222mL, 2,110mmol), kali axetat (207mg, 2,110mmol), đồng(II) axetat monohydrat (21,06mg, 0,105mmol), trietylamin (0,176mL, 1,266mmol) và *N,N*-đimetyl formamit (3mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 180°C trong 10 phút ở độ hấp thụ cao. DCM được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sản phẩm được chiết hai lần bằng nước. Pha nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 223mg hợp chất mong muốn.

LC/MS [M-1] 228,0

Bước 2: 2-(*tert*-butylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Axit 2-(*tert*-butylamino)-4,5-điflobenzoic (223mg, 0,973mmol), DCM (3mL), EDCI (224mg, 1,167mmol), HOBt (131mg, 0,973mmol), DIPEA (0,424mL, 2,432mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,133mL, 1,265mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 6mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,35 (s, 9 H) 1,73 (s, 6 H) 2,38 (s, 1 H) 6,46 (br. s., 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H).

Ví dụ 83: 4-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Bước 1: 2-Amino-4-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Axit 2-amino-4-flobenzoic (300mg, 1,934mmol), DCM (3mL), EDCI (445mg, 2,321mmol), HOBt (261mg, 1,934mmol), DIPEA (0,674mL, 3,87mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,265mL, 2,51mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 325mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 5,75 (br. s., 2 H) 5,97 (br. s., 1 H) 6,27 - 6,43 (m, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H).

Bước 2: 4-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

2-Amino-4-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid (325mg, 1,476mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axeton (0,434mL, 5,90mmol) và axit axetic băng (0,422mL, 7,38mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (938mg, 4,43mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. DCM được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 205mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,25 (d, 6 H) 1,67 - 1,80 (m, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,56 (m, 1 H) 5,94 (br. s., 1 H) 6,15 - 6,26 (m, 1 H) 6,33 (dd, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,73 (d, 1 H).

Ví dụ 84: 2-(Metylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)-benzamid

2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)benzamid (250mg, 0,925mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Paraformaldehyt (55,6mg, 1,850mmol) và axit axetic băng (0,212mL, 3,70mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (882mg, 4,16mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. DCM được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 34mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 2,88 (d, 3 H) 6,08 (br. s., 1 H) 6,72 - 6,89 (m, 2 H) 7,37 (d, 1 H) 7,69 (br. s., 1 H).

Ví dụ 85: 2-(Metylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometoxy)-benzamid

2-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometoxy)benzamid (150mg, 0,524mmol)

và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Paraformaldehyt (31,5mg, 1,048mmol) và axit axetic băng (0,120mL, 2,096mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxyl borohyđrua (500mg, 2,358mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. DCM được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 10mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 2,85 (d, 3 H) 5,97 (br. s., 1 H) 6,61 (d, 1 H) 7,09 - 7,23 (m, 2 H) 7,46 - 7,63 (m, 1 H).

Ví dụ 86: 2-(xyclopropylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl) benzamit

Bước 1: Axit 2-(xyclopropylamino)-4,5-điflobenzoic

Axit 2-brom-4,5-điflobenzoic (250mg, 1,055mmol), xyclopropylamin (0,147mL, 2,110mmol), kali axetat (207mg, 2,110mmol), đồng(II) axetat monohyđrat (21,06mg, 0,105mmol), trietylamin (0,176mL, 1,266mmol) và *N,N*-đimetyl formamit (3mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 180°C trong 10 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 223mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,53 - 0,64 (m, 2 H) 0,78 - 0,89 (m, 2 H) 2,44 (dt, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,62 - 7,80 (m, 2 H).

Bước 2: 2-(xyclopropylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Axit 2-(xyclopropylamino)-4,5-điflobenzoic (223mg, 1,046mmol), DCM (3mL), EDCI (241mg, 1,255mmol), HOBt (141mg, 1,046mmol), DIPEA (0,456mL, 2,62mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,143mL, 1,360mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba ngày. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 58mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,50 - 0,56 (m, 2 H) 0,72 - 0,81 (m, 2 H) 1,72 (s, 6 H) 2,31 - 2,38 (m, 1 H) 2,39 (s, 1 H) 5,86 (br. s., 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,11 (dd, 1 H) 7,77 (br. s., 1 H).

Ví dụ 87: *N*-(3,4-đimethylpent-1-yn-3-yl)-2-(etylamin)-4,5-điflobenzamit

Bước 1: Axit 2-(etylamin)-4,5-điflobenzoic

Axit 4,5-đifloanthranilic (500mg, 2,89mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axetalđehyt (0,221mL, 3,75mmol) và axit axetic băng (0,331ml, 5,78mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (1530mg, 7,22mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được bằng 550mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,21 - 1,36 (m, 3 H) 3,08 - 3,24 (m, 2 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,64 - 7,82 (m, 1 H).

Bước 2: *N*-(3,4-đimethylpent-1-yn-3-yl)-2-(etylamin)-4,5-điflobenzamit

Axit 2-(etylamin)-4,5-điflobenzoic (100mg, 0,497mmol), DCM (3mL), EDCI (114mg, 0,597mmol), HOBt (67,2mg, 0,497mmol), DIPEA (0,216mL, 1,243mmol) và 3,4-đimethylpent-1-yn-2-amin hydroclorua (71,8mg, 0,486mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,07 (dd, 6 H) 1,28 (t, 3 H) 1,70 (s, 3 H) 2,42 (s, 1 H) 2,51 (m, 1 H) 3,10 (m, 2 H) 5,88 (br. s., 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,11 (dd, 1 H) 7,35 (br. s., 1 H).

Ví dụ 88: 2-(isobutylamin)-4,5-đimetoxy-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Bước 1: 2-Amino-4,5-đimetoxy-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Axit 2-amino-4,5-metoxibenzoic (300mg, 1,521mmol), DCM (3mL), EDCI (350mg, 1,826mmol), HOBt (206mg, 1,521mmol), DIPEA (0,530mL, 3,04mmol) và 1,1-dimethylpropargylamin (0,208mL, 1,978mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 265mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 5,40 (br. s., 2 H) 6,00 (br. s., 1 H) 6,18 (s, 1 H) 6,80 (s, 1 H).

#### Bước 2: 2-(isobutylamino)-4,5-đimethoxy-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

2-Amino-4,5-đimethoxy-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamidit (130mg, 0,496mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Isobutyraldehyt (0,059mL, 0,664mmol) và axit axetic băng (0,057mL, 0,991mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (263mg, 1,239mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. DCM được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 40mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,01 (d, 6 H) 1,73 (s, 6 H) 1,95 (dt, 1 H) 2,38 (s, 1 H) 2,94 (d, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 5,95 (s, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,52 (br. s., 1 H).

Ví dụ 89: 2-(2-metoxietylamin)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)benzamidit

#### Bước 1: Axit 2-(2-metoxietylamin)-4-(triflometyl)benzoic

Hỗn hợp này chứa 1,1,2-trimethoxyetan (0,408mL, 3,17mmol), axit trifloaxetic (0,290mL, 3,90mmol) và nước (0,4mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và axit 2-amino-4-(triflometyl)benzoic (500mg, 2,437mmol), 1,2-đicloetan (10mL), axit axetic băng (0,419mL, 7,31mmol) và natri triaxetoxi borohyđrua (2066mg, 9,75mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. DCM và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa một lần bằng dung dịch nước axit và một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 665mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 3,38 - 3,45 (m, 5 H) 3,67 (t, 2 H) 6,81 (dd, 1 H) 6,90 (m, 1 H) 8,04 (dd, 1 H).

Bước 2: 2-(2-metoxyletylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)-benzamid

Axit 2-(2-metoxyletylamino)-4-(triflometyl)benzoic (150mg, 0,570mmol), DCM (3mL), EDCI (131mg, 0,684mmol), HOBt (77mg, 0,570mmol), DIPEA (0,248mL, 1,425mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,060mL, 0,570mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 42mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,69 - 1,79 (m, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 3,31 - 3,45 (m, 5 H) 3,62 (t, 2 H) 6,09 (br. s., 1 H) 6,74 - 6,85 (m, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,38 (d, 1 H) 7,68 (br. s., 1 H).

Ví dụ 90: 2-(xyclopropylamino)-4-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Axit 2-(xyclopropylamino)-4-flobenzoic

Axit 2-brom-4-flobenzoic (150mg, 0,685mmol), xyclopropylamin (0,095mL, 1,370mmol), kali axetat (134mg, 1,370mmol), đồng(II) axetat monohydrat (13,67mg, 0,068mmol), trietylamin (0,115mL, 0,822mmol) và *N,N*-đimetyl formamid (3mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 180°C trong 10 phút ở độ hấp thụ cao. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 555mg hợp chất mong muốn còn chứa DMF.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,51 - 0,62 (m, 2 H) 0,74 - 0,88 (m, 2 H) 2,35 - 2,50 (m, 1 H) 6,26 - 6,39 (m, 1 H) 6,71 - 6,83 (m, 1 H) 7,92 (m, 1 H).

Bước 2: 2-(xyclopropylamino)-4-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Axit 2-(xyclopropylamino)-4-flobenzoic (134mg, 0,687mmol), DCM (3mL), EDCI (158mg, 0,824mmol), HOBt (93mg, 0,687mmol), DIPEA (0,239mL, 1,373mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,094mL, 0,892mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 5mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 0,49 - 0,61 (m, 2 H) 0,71 - 0,82 (m, 2 H) 1,66 - 1,77 (s, 6 H) 2,31 - 2,45 (m, 2 H) 5,95 (br. s., 1 H) 6,22 - 6,35 (m, 1 H) 6,79 (dd, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 8,02 (br. s., 1 H).

Ví dụ 91: 2-(xyclopropylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Axit 2-(xyclopropylamino)-5-flobenzoic

Axit 2-brom-5-flobenzoic (150mg, 0,685mmol), xyclopropylamin (0,095mL, 1,370mmol), kali axetat (134mg, 1,370mmol), đồng(II) axetat monohydrat (13,67mg, 0,068mmol), trietylamin (0,115mL, 0,822mmol) và *N,N*-đimetyl formamid (3mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 180°C trong 10 phút ở độ hấp thụ cao. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 109mg hợp chất mong muốn.

LC/MS [M+1] 196,0

Bước 2: 2-(xyclopropylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Axit 2-(xyclopropylamino)-5-flobenzoic (109mg, 0,558mmol), DCM (3mL), EDCI (128mg, 0,670mmol), HOBt (75mg, 0,558mmol), DIPEA (0,195mL, 1,117mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,076mL, 0,726mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế

lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 9mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,47 - 0,58 (m, 2 H) 0,67 - 0,80 (m, 2 H) 1,72 (s, 6 H) 2,31 - 2,42 (m, 2 H) 5,98 (br. s., 1 H) 6,93 - 7,14 (m, 3 H) 7,48 (br. s., 1 H).

Ví dụ 92: 5-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Axit 5-flo-2-(isopropylamino)benzoic

Axit 2-brom-5-flobenzoic (150mg, 0,685mmol), isopropylamin (0,117mL, 1,370mmol), kali axetat (134mg, 1,370mmol), đồng(II) axetat monohydrat (13,67mg, 0,068mmol), trietylamin (0,115mL, 0,822mmol) và *N,N*-đimetyl formamid (3mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 180°C trong 10 phút ở độ hấp thụ cao. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 108mg hợp chất mong muốn.

LC/MS  $[M+1]$  198,0

Bước 2: 5-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Axit 5-flo-2-(isopropylamino)benzoic (108mg, 0,548mmol), DCM (3mL), EDCI (126mg, 0,657mmol), HOBt (74mg, 0,548mmol), DIPEA (0,191mL, 1,095mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,075mL, 0,712mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch NaOH 1M và một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 12mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,22 (d, 6 H) 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,58 (dt, 1 H) 6,15 (br. s., 1 H) 6,56 - 6,69 (m, 1 H) 6,90 (br. s., 1 H) 6,97 - 7,09 (m, 2 H).

Ví dụ 93: 2-(isopropylamino)-5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Bước 1: Axit 2-(isopropylamino)-5-metylbenzoic

Axit 2-amino-5-methylbenzoic (250mg, 1,654mmol) và DCM (2mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Axeton (0,304mL, 4,13mmol) và axit axetic băng (0,284ml, 4,96mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxo borohyđrua (1402mg, 6,62mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 273mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD-*d*)  $\delta$ ppm 1,24 (d, 6 H) 2,17 - 2,26 (m, 3 H) 3,63 - 3,82 (m, 1 H) 6,60 - 6,78 (m, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,65 - 7,77 (m, 1 H).

Bước 2: 2-(isopropylamino)-5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamidit

Axit 2-(isopropylamino)-5-methylbenzoic (273mg, 1,413mmol), DCM (3mL), EDCI (325mg, 1,695mmol), HOBt (191mg, 1,413mmol), DIPEA (0,615mL, 3,53mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,193mL, 1,837mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 22mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*)  $\delta$ ppm 1,22 (d, 6 H) 1,73 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,38 (s, 1 H) 3,61 (m, 1 H) 6,14 (br. s., 1 H) 6,62 (d, 1 H) 6,96 - 7,15 (m, 3 H).

Ví dụ 94: 4-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamidit

Bước 1: Axit 4-metyl-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic

Axit 2-amino-4-methylbenzoic (150mg, 0,992mmol) và DCM (3mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hợp chất 3,3,3-triflopropanal (0,111mL, 1,29mmol) và axit axetic băng (0,114ml, 1,985mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxo borohyđrua (526mg, 2,481mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 233mg hợp chất mong muốn.

LC/MS [M+1] 248,1

Bước 2: 4-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Axit 4-metyl-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic (233mg, 0,943mmol), DCM (5mL), EDCI (217mg, 1,131mmol), HOBt (127mg, 0,943mmol), DIPEA (0,328mL, 1,885mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,129mL, 1,225mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế trước tiên bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 103mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,38 (s, 1 H) 2,40 - 2,57 (m, 2 H) 3,39 - 3,51 (m, 2 H) 6,04 (br. s., 1 H) 6,40 - 6,51 (m, 2 H) 7,21 (d, 1 H) 7,82 (t, 1 H).

Ví dụ 95: 5-clo-3-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-benzamid

Bước 1: Axit 2-amino-5-clo-3-flobenzoic

Axit 2-amino-3-flobenzoic (100mg, 0,645mmol), *N*-closucxinimit (103mg, 0,774mmol) và *N,N*-đimetylformamit (3mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 220mg hợp chất mong muốn còn chứa sucxinimit.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 3,36 - 3,41 (m, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,66 - 7,71 (m, 1 H).

Bước 2: 2-Amino-5-clo-3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Axit 2-amino-5-clo-3-flobenzoic (108mg, 0,570mmol), DCM (3mL), EDCI (131mg, 0,684mmol), HOBt (77mg, 0,570mmol), DIPEA (0,198mL, 1,139mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,078mL, 0,741mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu

được 123mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,41 (s, 1 H) 5,61 (br. s., 2 H) 6,02 (br. s., 1 H) 7,02 - 7,12 (m, 2 H).

Bước 3: 5-clo-3-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

2-Amino-5-clo-3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid (60mg, 0,236mmol) và DCM (3mL) được nạp và axeton (0,069mL, 0,942mmol) và axit trifloaxetic (0,026ml, 0,353mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (74,9mg, 0,353mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. More axit trifloaxetic (0,05mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 90 phút. Axit trifloaxetic (0,05mL) được bổ sung một lần nữa và hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và hỗn hợp này được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 33mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,16 (dd, 6 H) 1,74 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,41 - 3,57 (m, 1 H) 4,36 (br. s., 1 H) 7,12 (dd, 1 H) 7,56 (dd, 1 H) 8,09 (br. s., 1 H).

Ví dụ 96: 5-metoxi-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(4,4,4-triflobutylamino)-benzamid

Bước 1: Axit 5-metoxi-2-(4,4,4-triflobutylamino)benzoic

Axit 2-amino-5-metoxibenzoic (250mg, 1,496mmol) và DCM (3mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. 4,4,4-triflobutyraldehyt (0,204mL, 1,944mmol) và axit axetic băng (0,171ml, 2,99mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxi borohyđrua (792mg, 3,74mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. DCM được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 441mg hợp chất mong muốn.

LC/MS  $[M+1]$  278,1

Bước 2: 5-metoxi-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(4,4,4-triflobutylamino)benzamid

Axit 5-metoxi-2-(4,4,4-triflobutylamino)benzoic (415mg, 1,497mmol), DCM (3mL), EDCI (344mg, 1,796mmol), HOBt (202mg, 1,497mmol), DIPEA (0,521mL, 2,99mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,205mL, 1,946mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế hai lần bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 134mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD-*d*)  $\delta$ ppm 1,69 (s, 6 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 2,20 - 2,40 (m, 2 H) 2,67 (s, 1 H) 3,22 (t, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 6,76 (d, 1 H) 6,98 (dd, 1 H) 7,07 (d, 1 H).

Ví dụ 97: 2-(3-metoxibenzylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Etyl 2-(3-metoxibenzylamino)nicotinat

3-metoxibenzaldehyt (311mg, 2,287mmol), etyl 2-aminopyridin-3-carboxylat (200mg, 1,204mmol), axit axetic băng (0,413mL, 7,922mmol) và 1,2-đicloetan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxi borohyđrua (714mg, 3,737mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Metanol được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa một lần bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  dung dịch. Pha nước được chiết một lần bằng DCM, các pha hữu cơ được thu gom và rửa bằng nước muối và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được bằng 51mg hợp chất mong muốn.

LC/MS  $[M+1]$  287,1

Bước 2: Axit 2-(3-metoxibenzylamino)nicotinic

Hỗn hợp này chứa etyl 2-(3-metoxibenzylamino)nicotinat (51mg, 0,178mmol), tetrahydrofuran (5mL) và dung dịch NaOH 2M (0,267mL, 0,534 mol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tho dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào phần cất bay hơi và hỗn hợp này được rửa bằng DCM. độ pH of pha nước được điều chỉnh đến 2 sử dụng dung dịch HCl 1M và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 20mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-}d$ )  $\delta$ ppm 3,82 (s, 3 H) 4,88 (s, 2 H) 6,84 - 6,96 (m, 2 H) 6,97 - 7,03 (m, 2 H) 7,30 (t, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 8,60 (dd, 1 H).

**Bước 3: 2-(3-metoxylbenzylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 2-(3-metoxylbenzylamino)nicotinic (20mg, 0,077mmol), DCM (4mL), EDCI (16mg, 0,085mmol), HOBt (12mg, 0,085mmol), DIPEA (0,007mL, 0,039mmol) và 1,1-dimetylpropargylamin (0,009mL, 0,085mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch, HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 18mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,38 (s, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 4,70 (d, 2 H) 6,14 (br. s., 1 H) 6,50 (dd, 1 H) 6,74 - 6,82 (m, 1 H) 6,90 - 7,00 (m, 2 H) 7,22 (t, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,53 (br. s., 1 H).

**Ví dụ 98: 2-(3-flobenzylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

**Bước 1: Etyl 2-(3-flobenzylamino)nicotinat**

3-flobenzylamin (0,371mL, 3,23mmol), etyl 2-clonicotinat (0,161mL, 1,078mmol) và ethanol (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút ở độ hấp thụ cao. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng DCM. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 196mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,37 (t, 3 H) 4,32 (q, 2 H) 4,76 (d, 2 H) 6,55 (m, 1 H) 6,84 - 6,98 (m, 1 H) 7,00 - 7,18 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 1 H) 8,14 (dd, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,37 (br. s., 1 H).

**Bước 2: Axit 2-(3-flobenzylamino)nicotinic**

Hỗn hợp này chứa etyl 2-(3-flobenzylamino)nicotinat (197mg, 0,718mmol), tetrahydrofuran (10mL) và dung dịch NaOH 2M (1,077mL, 2,155 mol) được khuấy ở nhiệt độ 50°C cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Các dung môi được làm bay

hơi, nước được bổ sung vào phần cần bay hơi và pha nước được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp và pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 121mg hợp chất mong muốn.

LC/MS [M+1] 247,1

Bước 3: 2-(3-flobenzylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-flobenzylamino)nicotinic (50mg, 0,203mmol), DCM (5mL), EDCI (39mg, 0,203mmol), HOBt (27mg, 0,203mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,026mL, 0,244mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước axit, NaOH dung dịch và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 19mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 4,71 (d, 2 H) 6,13 (br. s., 1 H) 6,51 (dd, 1 H) 6,86 - 6,94 (m, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 7,24 (dd, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 8,20 (dd, 1 H) 8,53 (t, 1 H).

Ví dụ 99: N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)-6-(triflometyl)-nicotinamit

Bước 1: Etyl 2-(propylamino)-6-(triflometyl)nicotinat

Propionaldehyt (0,121mL, 1,665mmol), etyl 2-amino-6-(triflometyl)nicotinat (300mg, 1,281mmol), axit axetic băng (0,440mL, 7,69mmol) và 1,2-đicloetan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxi borohyđrua (760mg, 3,59mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được làm ấm và khuấy ở 60°C trong 3 giờ để phản ứng xảy ra hoàn toàn. Metanol được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa một lần bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$ . Pha nước được chiết một lần bằng DCM, các pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 200mg hợp chất mong muốn.

LC/MS [M+1] 277,1

Bước 2: Axit 2-(propylamino)-6-(triflometyl)nicotinic

Hỗn hợp này chứa etyl 2-(propylamino)-6-(triflometyl)nicotinat (200mg, 0,724mmol), tetrahydrofuran (5mL) và dung dịch NaOH 2M (1,068mL, 2,172 mol) được khuấy ở nhiệt độ 50°C cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Các dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào phần cần bay hơi và pha nước được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M. Pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp và pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 160mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,01 (t, 3 H) 1,69 (m, 2 H) 3,42 - 3,59 (m, 2 H) 6,77 - 6,95 (m, 1 H) 7,71 - 8,03 (m, 1 H) 8,32 (d, 1 H) 11,49 (br. s., 1 H).

Bước 3: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)-6-(triflometyl)nicotinamit

Axit 2-propylamino-6-(triflometyl)nicotinic (50mg, 0,201mmol), DCM (4mL), EDCI (42mg, 0,222mmol), HOBt (30mg, 0,222mmol), DIPEA (0,018mL, 0,101mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,023mL, 0,222mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 19mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,97 (t, 3 H) 1,65 (m, 2 H) 1,74 (s, 6 H) 2,41 (s, 1 H) 3,45 (m, 2 H) 6,07 (br. s., 1 H) 6,76 (d, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 8,11 (br. s., 1 H).

Ví dụ 100: 2-(butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Etyl 2-(butylamino)nicotinat

Butylamin (0,802mL, 8,08mmol), etyl 2-clonicotinat (0,5g, 2,69mmol) và etanol (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 569mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,96 (t, 3 H) 1,38 (t, 3 H) 1,41 - 1,51 (m, 2

H) 1,57 - 1,71 (m, 2 H) 3,51 (td, 2 H) 4,32 (q, 2 H) 6,49 (m, 1 H) 7,97 (br. s., 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 8,24 - 8,33 (m, 1 H).

#### Bước 2: Axit 2-(butylamino)nicotinic

Hỗn hợp này chứa ethyl 2-(butylamino)nicotinat (599mg, 2,69mmol), tetrahydrofuran (10mL) và dung dịch NaOH 2M (4,04mL, 8,08 mol) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 4,5 giờ và ở nhiệt độ phòng qua đêm. NaOH 2M (4,04mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 10 giờ và khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng ethyl axetat. Các lớp ethyl axetat được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 115mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*)  $\delta$ ppm 0,84 - 0,99 (m, 3 H) 1,30 - 1,42 (m, 2 H) 1,46 - 1,61 (m, 2 H) 3,43 (m, 2 H) 6,56 (dd, 1 H) 8,04 (dd, 1 H) 8,24 (dd, 1 H).

#### Bước 3: 2-(butylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(butylamino)nicotinic (50mg, 0,257mmol), DCM (4mL), EDCI (54mg, 0,283mmol), HOBt (38mg, 0,283mmol), DIPEA (0,045mL, 0,257mmol) và 1,1-dimethylpropargylamin (0,030mL, 0,283mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 5mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*)  $\delta$ ppm 0,94 (t, 3 H) 1,37 - 1,49 (m, 2 H) 1,57 - 1,68 (m, 2 H) 1,73 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 3,45 (m, 2 H) 6,02 (br. s., 1 H) 6,44 (m, 1 H) 7,43 - 7,56 (dd, 1 H) 7,98 - 8,13 (m, 1 H) 8,22 (dd, 1 H).

#### Ví dụ 101: 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

##### Bước 1: Ethyl 2-(*tert*-butylamino)nicotinat

*tert*-butylamin (0,510mL, 4,85mmol), ethyl 2-clonicotinat (0,3g, 1,616mmol) và ethanol (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức

xạ hai lần ở nhiệt độ 160°C trong 60 phút ở độ hấp thụ cao. *tert-butylamin* (0,510mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được bức xạ ở nhiệt độ 160°C trong 90 phút ở độ hấp thụ cao. *tert-butylamin* (0,510mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được bức xạ ở nhiệt độ 160°C trong bốn giờ ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 173mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*)  $\delta$ ppm 1,30 (t, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 4,27 (q, 2 H) 6,58 (dd, 1 H) 8,01 - 8,13 (m, 2 H) 8,27 (dd, 1 H).

#### Bước 2: Axit 2-(*tert-butylamino*)nicotinic

Hỗn hợp này chứa ethyl 2-(*tert-butylamino*)nicotinat (173mg, 0,778mmol), tetrahydrofuran (4,8mL), nước (4,8mL) và lithi hydroxit (56mg, 2,335mmol) được gia nhiệt hồi lưu trong 10 giờ. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Pha nước được làm bay hơi đến khô để thu được 457mg hợp chất mong muốn chứa các muối.

LC/MS [M+1] 195,1

#### Bước 3: 2-(*tert-butylamino*)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(*tert-butylamino*)nicotinic (100mg, 0,257mmol), DCM (4mL), EDCI (54mg, 0,283mmol), HOBt (38mg, 0,283mmol), DIPEA (0,045mL, 0,257mmol) và 1,1-dimethylpropargylamin (0,030mL, 0,283mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 3mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*)  $\delta$ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 5,99 (br. s., 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 1 H) 8,01 (br. s., 1 H) 8,17 (dd, 1 H).

#### Ví dụ 102: 2-(butylamino)-5-flo-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)benzamidit

##### Bước 1: 3-clo-3-methylpent-1-yn

Đồng(I) clorua (4,03g, 40,8mmol, canxi clorua khan (5,65g, 50,9mmol) và hợp kim đồng-thiếc (40mg, 102mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và dung dịch hydro clorua đậm đặc lạnh (43,0mL, 509mmol) được bổ sung vào. 3-metyl-1-pentyn-3-ol (11,51mL, 102mmol) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong hai giờ. Các lớp được phân tách và pha hợp chất mong muốn được rửa hai lần bằng HCl 5M và một lần bằng nước. Hợp chất thu được được chưng cất trong điều kiện chân không để thu được 8,68g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,15 (t, 3 H) 1,83 (s, 3 H) 1,89 - 2,06 (m, 2 H) 2,63 (s, 1 H).

#### Bước 2: 3-methylpent-1-yn-3-amin hydroclorua

Sắt(III) clorua (0,120g, 0,738mmol) được bổ sung vào amoniac lỏng lạnh (-78°C) (khoảng 25mL). Ngoài ra, amoniac (khoảng 60mL) được bổ sung vào và natri (1,781g, 77,0mmol) được bổ sung một cách cẩn thận ở dạng miếng nhỏ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 15 phút và 3-clo-3-methylpent-1-yn (8,6g, 73,8mmol) trong diethyl ete (20mL) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 3 giờ, pha loãng bằng diethyl ete (75mL) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, lạnh nước (70mL) được bổ sung từ từ vào và khuấy trong 20 phút. Các lớp được phân tách và pha nước được chiết bằng diethyl ete. Các pha hữu cơ được thu gom, rửa hai lần bằng nước, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và làm bay hơi đến khô. 10% HCl/EtOAc (59,7mL, 148mmol) được bổ sung vào làm bay hơi phần cần, hỗn hợp này được khuấy trong một khoảng thời gian và làm bay hơi đến khô. Phần cần bay hơi được nghiền với diethyl ete và Phần kết tủa rắn được lọc và làm khô trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để thu được 4,25g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,16 (t, 3 H) 1,73 (s, 3 H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H) 2,02 - 2,16 (m, 1 H) 2,57 (s, 1 H) 8,90 (br. s., 3 H).

#### Bước 3: Metyl 2-(butylamino)-5-flobenzoat

Butyraldehyt (0,168mL, 1,862mmol), metyl 2-amino-5-flobenzoat (300mg, 1,774mmol), axit axetic băng (0,254mL, 4,43mmol) và 1,2-dicloetan (10mL) được khuấy

ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxyl borohydrua (752mg, 3,55mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng nước, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 289mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 0,97 (t, 3 H) 1,34 - 1,55 (m, 2 H) 1,58 - 1,74 (m, 2 H) 3,16 (td, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,54 - 6,67 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,47 (br. s., 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 1 H).

#### Bước 4: Axit 2-(butylamino)-5-flobenzoic

Hỗn hợp này chứa metyl 2-(butylamino)-5-flobenzoat (289mg, 1,283mmol), tetrahydrofuran (8mL), nước (2mL) và lithi hydroxit (61mg, 2,57mmol) được gia nhiệt hồi lưu trong 7 giờ. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được rửa một lần bằng DCM. Pha nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 253mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δppm 0,84 - 0,97 (m, 3 H) 1,30 - 1,46 (m, 2 H) 1,49 - 1,63 (m, 2 H) 3,15 (t, 2 H) 6,74 (dd, 1 H) 7,27 (m, 1 H) 7,48 (dd, 1 H)

#### Bước 5: 2-(butylamino)-5-flo-N-(3-metylpent-1-yn-3-yl)benzamidit

Axit 2-(butylamino)-5-flobenzoic (60mg, 0,284mmol), DCM (4mL), EDCI (60mg, 0,312mmol), HOBt (42mg, 0,312mmol), DIPEA (0,054mL, 0,312mmol) và 3-metylpent-1-yn-2-amin hydroclorua (30mg, 0,225mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 17mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 0,94 (t, 3 H) 1,06 (t, 3 H) 1,36 - 1,49 (m, 2 H) 1,57 - 1,68 (m, 2 H) 1,71 (s, 3 H) 1,90 (m, 1 H) 2,16 (m, 1 H) 2,41 (s, 1 H) 3,09 (t, 2 H) 5,99 (br. s., 1 H) 6,53 - 6,68 (m, 1 H) 6,95 - 7,11 (m, 2 H).

Ví dụ 103: 2-(etylamin)-*N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-5-flobenzamit

## Bước 1: Metyl 2-(etylamin)-5-flobenzoat

Axetaldehyt (0,129mL, 2,306mmol), metyl 2-amino-5-flobenzoat (300mg, 1,774mmol), axit axetic băng (0,609mL, 10,64mmol) và 1,2-đicloetan (7,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxi borohyđrua (1052mg, 4,97mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. Metanol được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa một lần bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> dung dịch. Pha nước được chiết một lần bằng DCM, các pha hữu cơ được thu gom và rửa bằng nước muối và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 328mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,31 (t, 3 H) 3,20 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,52 - 6,68 (m, 1 H) 7,04 - 7,18 (m, 1 H) 7,39 (br. s., 1 H) 7,53 - 7,62 (m, 1 H).

## Bước 2: Axit 2-(etylamin)-5-flobenzoic

Hỗn hợp này chứa metyl 2-(etylamin)-5-flobenzoat (350mg, 1,775mmol), tetrahyđrofuran (5mL) và dung dịch NaOH 2M (2,66mL, 5,32mmol) được khuấy ở nhiệt độ 50°C cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các lớp etyl axetat được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 256mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,33 (t, 3 H) 3,26 (q, 2 H) 6,75 (m, 1 H) 7,18 (m, 1 H) 7,68 (m, 1 H) 8,68 (br. s., 2 H).

Bước 3: 2-(etylamin)-*N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-5-flobenzamit

Axit 2-(etylamin)-5-flobenzoic (60mg, 0,328mmol), DCM (4mL), EDCI (69mg, 0,360mmol), HOBt (49mg, 0,360mmol), DIPEA (0,063mL, 0,360mmol) và 3-ethylpent-1-yn-2-amin hydroclorua (48mg, 0,328mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được

tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 19mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,91 - 1,12 (m, 6 H) 1,26 (t, 3 H) 1,90 (m, 2 H) 2,24 (m, 2 H) 2,37 - 2,48 (s, 1 H) 3,13 (m, 2 H) 5,94 (br. s., 1 H) 6,61 (m, 1 H) 6,87 (br. s., 1 H) 6,97 - 7,10 (m, 2 H).

Ví dụ 104: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Bước 1: Metyl 5-flo-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoat

3,3,3-triflopropanal (1,77mL, 20,4mmol), metyl 2-amino-5-flobenzoat (2,88g, 17mmol), axit axetic băng (5,84mL, 102mmol) và 1,2-đicloetan (70mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Natri triaxetoxi borohydrua (10,1g, 47,6mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Metanol (50mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  dung dịch. Pha nước được chiết một lần bằng DCM, các pha hữu cơ được thu gom và rửa bằng nước muối và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 1,6g hợp chất mong muốn.

LC/MS  $[\text{M}+1]$  266,1

Bước 2: Axit 5-flo-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic

Hỗn hợp chứa metyl 5-flo-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoat (2,16g, 8,16mmol), tetrahydrofuran (50mL) và 5 M NaOH dung dịch (16mL, 80mmol) được gia nhiệt hồi lưu trong 5 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Nước được bổ sung (10mL) vào hỗn hợp và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Phần kết tủa tạo ra được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong tủ sấy chân không. Hiệu suất 2,019 g.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d$ )  $\delta$ ppm 2,60 (m, 2 H) 3,47 (t, 2 H) 6,79 (dd, 1 H) 7,31 (m, 1 H) 7,52 (dd, 1 H).

Bước 3: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid

Axit 5-flo-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzoic (2,0g, 7,96mmol), DCM (20mL),

EDCI (1,70g, 8,76mmol), HOBt (0,32g, 2,39mmol), DIPEA (2,77mL, 15,9mmol) và 1,1-đimethylpropargylamin ( 1,68g, 8,76mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 1,46g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d$ )  $\delta$ ppm 1,68 (s, 6 H) 2,36 - 2,59 (m, 2 H) 2,67 (s, 1 H) 3,44 (t, 2 H) 6,71 (dd, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,27 (dd, 1 H) 8,10 (br. s., 1 H).

Ví dụ 105: 2-(isobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit

Bước 1: Etyl 2-(isobutylamino)-6-(triflometyl)nicotinat

Isobutyraldehyt (0,072mL, 0,790mmol), etyl 2-amino-6-(triflometyl)nicotinat (185mg, 0,790mmol), axit axetic băng (0,271mL, 4,74mmol) và 1,2-đicloetan (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxi borohyđrua (469mg, 2,212mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Isobutyraldehyt (0,072mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được làm ấm trong một ngày. Isobutyraldehyt được bổ sung tiếp và hỗn hợp phản ứng được làm ấm cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Metanol được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được rửa một lần bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$ . Pha nước được chiết một lần bằng DCM, các pha hữu cơ được thu gom và rửa bằng nước muối và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 87mg hợp chất mong muốn.

LC/MS  $[\text{M}+1]$  291,1

Bước 2: Axit 2-(isobutylamino)-6-(triflometyl)nicotinic

Hỗn hợp này chứa etyl 2-(isobutylamino)-6-(triflometyl)nicotinat (87mg, 0,300mmol), tetrahydrofuran (10mL) và dung dịch NaOH 5M được gia nhiệt hồi lưu trong 4 giờ và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Các dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 58mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,00 (d, 6 H) 1,96 (m, 1 H) 3,42 (t, 2 H) 6,79 - 6,92 (m, 1 H) 7,98 (br. s., 1 H) 8,33 (d, 1 H).

**Bước 3: 2-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit**

Axit 2-(isobutylamino)-6-(triflometyl)nicotinic (58mg, 0,221mmol), DCM (4mL), EDCI (47mg, 0,243mmol), HOBt (33mg, 0,243mmol), DIPEA (0,077mL, 0,442mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (20mg, 0,243mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 26mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,97 (d, 6 H) 1,74 (s, 6 H) 1,93 (m, 1 H) 2,41 (s, 1 H) 3,32 (dd, 2 H) 6,05 (br. s., 1 H) 6,76 (d, 1 H) 7,60 (d, 1 H) 8,17 (br. s., 1 H).

Ví dụ 106: 2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit

**Bước 1: Etyl 2-(isopropylamino)-6-(triflometyl)nicotinat**

2,2-đimetoxypropan (0,630mL, 5,12mmol), etyl 2-amino-6-(triflometyl)nicotinat (200mg, 0,854mmol), axit trifloaxetic (0,127mL, 1,708mmol) và DCM (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxy borohyđrua (290mg, 1,366mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba đêm. 2,2-đimetoxypropan (0,63mL), axit trifloaxetic (0,127mL) và natri triaxetoxy borohyđrua (290 mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. 2,2-đimetoxypropan (1,26mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Đimetoxypropan (1,26mL) và natri triaxetoxy borohyđrua ( 54 mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu. 2,2-đimetoxypropan, natri triaxetoxyborohyđrit và axit trifloaxetic được bổ sung vào một lần nữa và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Toluen được bổ sung vào phần cặn bay hơi và các dung môi được làm bay hơi một lần nữa. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 140mg hợp chất mong muốn.

LC/MS [M+1] 277,0

**Bước 2: Axit 2-(isopropylamino)-6-(triflometyl)nicotinic**

Hỗn hợp này chứa etyl 2-(isopropylamino)-6-(triflometyl)nicotinat (140mg, 0,507mmol), tetrahydrofuran (10mL) và dung dịch NaOH 5M (0,507mL, 2,53mmol) được gia nhiệt hồi lưu cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Các dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 90mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$ ppm 1,29 (d, 6 H) 4,32 - 4,51 (m, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,73 (br. s., 1 H) 8,27 - 8,37 (m, 1 H).

**Bước 3: 2-(isopropylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit**

Axit 2-(isopropylamino)-6-(triflometyl)nicotinic (81mg, 0,326mmol), DCM (4mL), EDCI (69mg, 0,359mmol), HOBt (49mg, 0,359mmol), DIPEA (0,114mL, 0,653mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,038mL, 0,359mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 47mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$ ppm 1,25 (d, 6 H) 1,74 (s, 6 H) 2,41 (s, 1 H) 4,31 (m, 1 H) 6,08 (br. s., 1 H) 6,74 (d, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,94 (d, 1 H).

**Ví dụ 107: 2-(etylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit**

**Bước 1: Etyl 2-(etylamin)-6-(triflometyl)nicotinat**

Axetalđehyt (0,308mL, 5,52mmol), etyl 2-amino-6-(triflometyl)nicotinat (323mg, 1,379mmol), axit trifloaxetic (0,205mL, 2,76mmol) và DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxi borohyđrua (819mg, 3,86mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Axetalđehyt (0,5mL) và natri triaxetoxi borohyđrua (146 mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở

nhiệt độ phòng qua đêm. Axetalđehyt (0,308mL) và axit trifloaxetic (0,205mL) được bổ sung vào again và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dung dịch. Pha nước được chiết bằng DCM, các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 54mg hợp chất mong muốn.

LC/MS [M+1] 263,0

Bước 2: Axit 2-(etylamin)-6-(triflometyl)nicotinic

Hỗn hợp này chứa etyl 2-(etylamin)-6-(triflometyl)nicotinat (54mg, 0,206mmol), tetrahydrofuran (10mL) và dung dịch NaOH 5M (0,206mL, 1,030mmol) được gia nhiệt hồi lưu cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 36mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δppm 1,29 (t, 3 H) 3,61 (m, 2 H) 6,88 (d, 1 H) 7,82 (br. s., 1 H) 8,32 (dd, 1 H).

Bước 3: 2-(etylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit

Axit 2-(etylamin)-6-(triflometyl)nicotinic (36mg, 0,154mmol), DCM (4mL), EDCI (32mg, 0,169mmol), HOBt (23mg, 0,169mmol), DIPEA (0,054mL, 0,307mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,018mL, 0,169mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 32mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δppm 1,24 (t, 3 H) 1,74 (s, 6 H) 2,41 (s, 1 H) 3,52 (m, 2 H) 6,06 (br. s., 1 H) 6,77 (d, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 8,08 (br. s., 1 H).

Ví dụ 108: 4-(*tert*-butylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Etyl 4-(*tert*-butylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat

*tert*-butylamin (1,238mL, 11,78mmol), etyl 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (0,3g, 1,178mmol) và etanol (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 307mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,41 (t, 3 H) 1,53 (s, 9 H) 4,39 (q, 2 H) 8,57 (br. s., 1 H) 8,89 (d, 1 H).

Bước 2: Axit 4-(*tert*-butylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic

Hỗn hợp này chứa etyl 4-(*tert*-butylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (307mg, 1,054mmol), tetrahydrofuran (10mL) và dung dịch NaOH 5M (1,054mL, 5,27mmol) được gia nhiệt hồi lưu cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo để thu được 239mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*) δppm 1,54 (s, 9 H) 8,85 (s, 1 H).

Bước 3: 4-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit

Axit 4-(*tert*-butylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic (50mg, 0,190mmol), DCM (4mL), EDCI (40mg, 0,209mmol), HOBt (28mg, 0,209mmol), DIPEA (0,054mL, 0,307mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,066mL, 0,380mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 35mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,50 (s, 9 H) 1,74 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 6,13

(br. s., 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,75 (br. s., 1 H).

Ví dụ 109: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(*tert*-pentylamino)-2-(triflometyl)-pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Ethyl 4-(*tert*-pentylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat

*tert*-Amylamin (0,688mL, 5,89mmol), ethyl 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (0,3g, 1,178mmol) và etanol (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 292mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 0,91 (t, 3 H) 1,41 (t, 3 H) 1,49 (s, 6 H) 1,91 (m, 2 H) 4,39 (m, 2 H) 8,53 (br. s., 1 H) 8,89 (d, 1 H).

Bước 2: Axit 4-(*tert*-pentylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic

Hỗn hợp này chứa ethyl 4-(*tert*-pentylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (292mg, 0,956mmol), tetrahydrofuran (10mL) và dung dịch NaOH 5M (0,956mL, 4,87mmol) được gia nhiệt hồi lưu cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo để thu được 189mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*) δppm 0,92 (t, 3 H) 1,49 (s, 6 H) 1,94 (q, 2 H) 8,85 (s, 1 H).

Bước 3: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(*tert*-pentylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamit

4-(*tert*-Pentylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-axit carboxylic (50mg, 0,180mmol), DCM (4mL), EDCI (38mg, 0,198mmol), HOBt (27mg, 0,198mmol), DIPEA (0,063mL, 0,361mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,021mL, 0,198mmol) được khuấy ở nhiệt độ

phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 23mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,88 (t, 3 H) 1,45 (s, 6 H) 1,75 (s, 6 H) 1,88 (q, 2 H) 2,43 (s, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,66 (br. s., 1 H).

Ví dụ 110: 4-(isopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)-pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Ethyl 4-(isopropylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat

Isopropylamin (1,004mL, 11,78mmol), ethyl 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (0,3g, 1,178mmol) và etanol (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ  $160^\circ\text{C}$  trong 30 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 174mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,29 (d, 6 H) 1,41 (t, 3 H) 4,31 - 4,53 (m, 3 H) 8,31 (br. s., 1 H) 8,88 (d, 1 H).

Bước 2: Axit 4-(isopropylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic

Hỗn hợp này chứa ethyl 4-(isopropylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat (174mg, 0,628mmol), tetrahydrofuran (10mL) và dung dịch NaOH 5M (0,628mL, 3,14mmol) được gia nhiệt hồi lưu cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Dung môi được làm bay hơi, nước được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 154mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,31 (d, 6 H) 4,33 - 4,51 (m, 1 H) 8,84 (s, 1 H).

Bước 3: 4-(isopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-

carboxamit

Axit 4-(isopropylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylic (50mg, 0,201mmol), DCM (4mL), EDCI (42mg, 0,221mmol), HOBt (30mg, 0,221mmol), DIPEA (0,070mL, 0,401mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,023mL, 0,221mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 44mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$ ppm 1,28 (d, 6 H) 1,75 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 4,29 - 4,51 (m, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,61 (d, 1 H).

Ví dụ 111: 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit

Bước 1: 2-(*tert*-butylamino)-6-(triflometyl)nicotinonitril

*tert*-butylamin (1,562mL, 14,86mmol), 2-clo-6-(triflometyl)nicotinonitril (307mg, 1,486mmol) và etanol (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút at. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 360mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$ ppm 1,50 (s, 9 H) 5,25 (br. s., 1 H) 6,90 (d, 1 H) 7,71 - 7,82 (m, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(*tert*-butylamino)-6-(triflometyl)nicotinic

2-(*tert*-butylamino)-6-(triflometyl)nicotinonitril (360mg, 1,480mmol), dung dịch nước kali hydroxit 45% (5mL) và 1-propanol (5mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 45 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và dung môi được làm bay hơi. Nước được bổ sung vào phần cản bay hơi và hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng HCl đậm đặc. Phần kết tủa tạo ra được lọc và làm khô ở nhiệt độ 40°C qua đêm trong lò chân

không thể thu được hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,51 (s, 9 H) 6,84 (d, 1 H) 7,99 (br. s., 1 H) 8,30 (dd, 1 H).

Bước 3: 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit

Axit 2-(*tert*-butylamino)-6-(triflometyl)nicotinic (50mg, 0,191mmol), DCM (4mL), EDCI (40mg, 0,210mmol), HOBT (28mg, 0,210mmol), DIPEA (0,066mL, 0,381mmol) và 1,1-đimethylpropargylamin (0,022mL, 0,210mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 22mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,74 (s, 6 H) 2,41 (s, 1 H) 6,03 (br. s., 1 H) 6,74 (d, 1 H) 7,59 (d, 1 H) 8,06 (br. s., 1 H).

Ví dụ 112: 6-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 6-clo-2-(isopropylamino)nicotinic

Isopropylamin (0,887mL, 10,42mmol), 2,6-điclonicotinic axit (200mg, 1,042mmol) và NMP (2mL) được bổ sung vào lọ phản ứng dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 200°C trong 60 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1M. Phần kết tủa thu được được lọc và rửa bằng nước. Phần kết tủa được làm khô ở nhiệt độ 40°C qua đêm trong lò chân không để thu được 19mg hợp chất mong muốn.

LC/MS  $[\text{M}+1]$  215,0

Bước 2: 6-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 6-clo-2-(isopropylamino)nicotinic (19mg, 0,089mmol), DCM (4mL), EDCI (19mg, 0,097mmol), HOBT (13mg, 0,097mmol), DIPEA (0,031mL, 0,177mmol) và 1,1-đimethylpropargylamin (0,014mL, 0,133mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vài giờ

nữa. Hợp chất 1,1-đimethylpropargylamin (0,014mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong vài giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 13mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 1,18 (d, 6 H) 1,57 (s, 6 H) 3,13 (s, 1 H) 4,11 (m, 1 H) 6,58 (d, 1 H) 7,98 (d, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,43 (d, 1 H).

Ví dụ 113: 6-clo-2-(etylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 6-clo-2-(etylamin)nicotinic

Etylamin hydroclorua (0,849mg, 10,42mmol), 2,6-điclonicotinic axit (200mg, 1,042mmol), trietylamin (1,452mL, 10,42mmol) và NMP (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 200°C trong 30 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và axit hóa sử dụng dung dịch HCl 1M. Phần kết tủa thu được được lọc và rửa bằng nước. Phần kết tủa được làm khô ở nhiệt độ 40°C qua đêm trong lò chân không để thu được 59mg hợp chất mong muốn.

LC/MS  $[M+1]$ 201,0

Bước 2: 6-clo-2-(etylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 6-clo-2-(etylamin)nicotinic (50mg, 0,249mmol), DCM (4mL), EDCI (53mg, 0,274mmol), HOBt (37mg, 0,274mmol), DIPEA (0,087mL, 0,498mmol) và 1,1-đimethylpropargylamin (0,029mL, 0,274mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vài giờ. Hợp chất 1,1-đimethylpropargylamin (0,029mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong vài giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 17mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 1,15 (t, 3 H) 1,58 (s, 6 H) 3,12 (s, 1 H) 3,37 (m, 2 H) 6,58 (d, 1 H) 7,96 (d, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

Ví dụ 114: 5-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-morpholinonicotinamit

Bước 1: 2-clo-5-flo-6-morpholinonicotinonitril

Hỗn hợp này chứa 2,6-điclo-3-xyano-5-flopyridin (1,03g, 5,39mmol) và axetonitril (20mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và morpholin (1,411mL, 16,18mmol) và triethylamin (2,255mL, 16,18mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng for một giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô, DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 1,06g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δppm 3,64 - 3,75 (m, 8 H) 8,14 (d, 1 H).

Bước 2: 5-flo-2-(isopropylamino)-6-morpholinonicotinonitril

Isopropylamin (0,705mL, 8,28mmol), 2-clo-5-flomorpholinonicotinonitril (200mg, 0,828mmol) và NMP (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 200°C trong 60 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa một vài lần bằng nước. Sản phẩm được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 174mg hợp chất mong muốn.

LC/MS [M+1] 265,1

Bước 3: Axit 5-flo-2-(isopropylamino)-6-morpholinonicotinic

5-flo-2-(isopropylamino)-6-morpholinonicotinonitril (174mg, 0,658mmol), dung dịch nước kali hydroxit 45% (5mL) và 1-propanol (5mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 150°C trong 3 giờ ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và dung môi được làm bay hơi. Nước được bổ sung vào phần cất bay hơi và hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng HCl đậm đặc. Phần kết tủa thu được được lọc và làm khô ở nhiệt độ 40°C qua đêm trong lò chân không để thu được 197mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,14 - 1,31 (m, 6 H) 3,69 - 3,87 (m, 8 H) 4,09 - 4,30 (m, 1 H) 7,57 (br. s., 1 H) 7,66 (d, 1 H).

Bước 4: 5-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-morpholino-nicotinamit

Axit 5-flo-2-(isopropylamino)-6-morpholinonicotinic (50mg, 0,141mmol), DCM (4mL), EDCI (30mg, 0,155mmol), HOBt (21mg, 0,155mmol), DIPEA (0,049mL, 0,282mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,016mL, 0,155mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 14mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,22 (d, 6 H) 1,71 (s, 6 H) 2,38 (s, 1 H) 3,56 - 3,68 (m, 4 H) 3,72 - 3,87 (m, 4 H) 4,14 (dd, 1 H) 5,65 (s, 1 H) 7,12 (d, 1 H) 8,08 (d, 1 H).

Ví dụ 115: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-6-(triflometyl)nicotinamit

Bước 1: 2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-6-(triflometyl)nicotinonitril

Tetrahydro-pyran-4-ylamin (0,301mL, 2,90mmol), 2-clo-6-(triflometyl)-nicotinonitril (300mg, 1,452mmol) và etanol (2mL) được bỏ sùng vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa một vài lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 281mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,51 - 1,73 (m, 2 H) 1,99 - 2,14 (m, 2 H) 3,56 (td, 2 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 4,17 - 4,35 (m, 1 H) 5,44 (d, 1 H) 6,96 (d, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-6-(triflometyl)nicotinic

2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-6-(triflometyl)nicotinonitril (141mg, 0,520mmol), dung dịch nước kali hydroxit 45% (5mL) và 1-propanol (5mL) được gia nhiệt hồi lưu trong một vài giờ cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Hỗn hợp phản

ứng được pha loãng bằng nước và dung môi được làm bay hơi. Nước được bổ sung vào phần cần bay hơi và hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng HCl đậm đặc. Phần kết tủa tạo ra được lọc và làm khô ở nhiệt độ 40°C qua đêm trong lò chân không để thu được 164mg hợp chất mong muốn.

LC/MS [M+1] 291,1

Bước 3: *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-6-(triflometyl)nicotinamit

Axit 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-6-(triflometyl)nicotinic (81mg, 0,279mmol), DCM (4mL), EDCI (59mg, 0,307mmol), HOBt (41mg, 0,307mmol), DIPEA (0,097mL, 0,558mmol) và 1,1-đimethylpropargylamin (0,032mL, 0,307mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 43mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,51 - 1,68 (m, 2 H) 1,75 (s, 6 H) 2,04 (m, 2 H) 2,42 (s, 1 H) 3,56 (td, 2 H) 3,98 (m, 2 H) 4,13 - 4,30 (m, 1 H) 6,11 (br. s., 1 H) 6,80 (d, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 8,11 (d, 1 H).

Ví dụ 116: *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl-amino)-6-(triflometyl)nicotinamit

Bước 1: 2-((Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methylamino)-6-(triflometyl)nicotinonitril

4-Aminomethyltetrahydropyran hydroclorua (440mg, 2,90mmol), 2-clo-6-(triflometyl)nicotinonitril (200mg, 0,968mmol), trietylamin (0,405mL, 2,90mmol) và NMP (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 200°C trong 30 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa một vài lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 207mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δppm 1,30 - 1,52 (m, 2 H) 1,62 - 1,76 (m, 2 H) 1,83 - 2,02 (m, 1 H) 3,31 - 3,52 (m, 4 H) 3,92 - 4,07 (m, 2 H) 5,63 (t, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 7,75 -

7,86 (m, 1 H).

Bước 2: Axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methylamino)-6-(triflometyl)nicotinic

2-((Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methylamino)-6-(triflometyl)nicotinonitril (207mg, 0,726 mmol), dung dịch nước kali hydroxit 45% (5mL) và 1-propanol (5mL) được gia nhiệt hồi lưu trong một vài giờ cho đến khi hợp chất ban đầu được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và dung môi được làm bay hơi. Nước được bổ sung vào phần cặn bay hơi, hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng HCl đậm đặc và chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 44mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,36 - 1,54 (m, 2 H) 1,70 (m, 2 H) 1,83 - 2,05 (m, 1 H) 3,35 - 3,56 (m, 4 H) 4,04 (m, 2 H) 6,88 (d, 1 H) 8,06 (t, 1 H) 8,26 - 8,39 (m, 1 H).

Bước 3: *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methylamino)-6-(triflometyl)nicotinamit

Axit 2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methylamino)-6-(triflometyl)nicotinic (44mg, 0,145 mmol), DCM (4mL), EDCI (30mg, 0,159mmol), HOBt (21mg, 0,159mmol), DIPEA (0,050mL, 0,289mmol) và 1,1-dimethylpropargylamin (0,017mL, 0,159mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 36mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,26 - 1,49 (m, 2 H) 1,63 - 1,80 (m, 8 H) 1,82 - 1,96 (m, 1 H) 2,42 (s, 1 H) 3,29 - 3,49 (m, 4 H) 3,97 (dd, 2 H) 6,09 (br. s., 1 H) 6,79 (d, 1 H) 7,62 (d, 1 H) 8,25 (t, 1 H).

Ví dụ 117: 2-(xyclopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit

Bước 1: 2-(xyclopropylamino)-6-(triflometyl)nicotinonitril

Xyclopropylamin (1,011mL, 14,52mmol), 2-clo-6-(triflometyl)nicotinonitril (300mg, 1,452mmol) và etanol (2mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở nhiệt độ 160°C trong 30 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa một vài lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 395mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,56 - 0,69 (m, 2 H) 0,85 - 0,96 (m, 2 H) 2,92 (m, 1 H) 5,58 (br. s., 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(xyclopropylamino)-6-(triflometyl)nicotinic

2-(xyclopropylamino)-6-(triflometyl)nicotinonitril (295mg, 1,298mmol), dung dịch nước kali hydroxit 45% (10mL) và 1-propanol (10mL) được bổ sung vào lọ nhỏ dùng cho lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 155°C trong 30-45 phút ở độ hấp thụ cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và dung môi được làm bay hơi. Nước được bổ sung vào phần cần bay hơi và hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng HCl đậm đặc. Phần kết tủa tạo ra được lọc và làm khô ở nhiệt độ 40°C qua đêm trong lò chân không để thu được 315mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,49 - 0,65 (m, 2 H) 0,79 - 0,94 (m, 2 H) 3,00 (m, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 7,91 (br. s., 1 H) 8,31 (dd, 1 H).

Bước 3: 2-(xyclopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamit

Axit 2-(xyclopropylamino)-6-(triflometyl)nicotinic (80mg, 0,325mmol), DCM (4mL), EDCI (69mg, 0,357mmol), HOBt (48mg, 0,357mmol), DIPEA (0,113mL, 0,650mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,038mL, 0,357mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế lần lượt bằng phương pháp sắc ký nhanh và phương pháp HPLC điều chế để thu được 13mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 0,46 - 0,61 (m, 2 H) 0,73 - 0,87 (m, 2 H) 1,73

(s, 6 H) 2,41 (s, 1 H) 2,92 (m, 1 H) 6,06 (br. s., 1 H) 6,84 (d, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H).

Ví dụ 118: 2,3-đimetyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-1H-indol-7-carboxamit

Bước 1: Axit 2,3-đimetyl-1H-indol-7-carboxylic

2-Butanon (2,375mL, 26,5mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp này chứa hydroclorua của axit 2-hydrazinobenzoic (5g, 26,5mmol) và axit axetic (50mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 3,5 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi và etyl axetat (50mL) và nước (50mL) được bổ sung vào hỗn hợp này. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được kết tinh từ etanol để thu được 1,762g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*)  $\delta$ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 6,92 - 7,15 (m, 1 H) 7,63 (d, 2 H) 10,55 (br. s., 1 H) 12,85 (br. s., 1 H).

Bước 2: 2,3-đimetyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-1H-indol-7-carboxamit

Axit 2,3-đimetyl-1H-indol-7-carboxylic (100mg, 0,529mmol), DCM (4mL), EDCI (111mg, 0,581mmol), HOBt (79mg, 1,057mmol), DIPEA (0,184mL, 1,057mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (48mg, 0,581mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  dung dịch, dung dịch HCl 1M và nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được kết tinh từ hỗn hợp chứa axetonitril và nước để thu được 43mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,79 (s, 6 H) 2,23 (d, 3 H) 2,37 (d, 3 H) 2,41 (s, 1 H) 6,36 (br. s., 1 H) 7,04 (t, 1 H) 7,21 (dd, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 9,94 (br. s., 1 H).

Ví dụ 119: *N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-1H-indol-7-carboxamit

Bước 1: 5-*N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-1H-indol-7-carboxamit

Axit 1H-indol-7-carboxylic (100mg, 0,621mmol), điclorometan (3mL), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimide hydroclorua (143mg, 0,745mmol), 1-hydroxybenzotriazol (84mg, 0,621mmol), *N,N*-điisopropyletylamin; DIPEA (0,324mL,

1,862mmol) và 3-ethylpent-1-yn-3-amin hydroclorua (119mg, 0,807mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 139mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,07 (t, 6 H) 1,98 (m, 2 H) 2,31 (m, 2 H) 2,45 (s, 1 H) 6,29 (br. s., 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 7,11 (t, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,80 (dt, 1 H) 10,30 (br. s., 1 H).

Ví dụ 120: *N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-carboxamit

Axit 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-carboxylic (100mg, 0,564mmol), điclotetan (3mL), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (130mg, 0,677mmol), 1-hydroxybenzotriazol (76mg, 0,564mmol), *N,N*-điisopropyletylamin; DIPEA (0,295mL, 1,693mmol) và 3-ethylpent-1-yn-3-amin hydroclorua (108mg, 0,764mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa một lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô. Hợp chất thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 1,03 (t, 6 H) 1,81 - 2,01 (m, 4 H) 2,24 (m, 2 H) 2,39 (s, 1 H) 2,76 (t, 2 H) 3,28 - 3,41 (m, 2 H) 5,93 (br. s., 1 H) 6,38 - 6,48 (m, 1 H) 6,98 (m, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 7,45 - 7,74 (m, 1 H).

Ví dụ 121: 2-(3-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(3-flophenylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (500mg, 3,22mmol) và 3-floanilin (716mg, 6,45mmol) được trộn và gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được hòa tan trong DCM và rửa 2 lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được 639mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -*d*)  $\delta$ ppm 3,95 (s, 3 H) 6,71-6,77 (m, 1 H) 6,78 (dd, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,81 - 7,87 (m, 1 H) 8,26 (dd, 1 H) 8,42 (dd, 1 H) 10,32 (br. s., 1 H).

### Bước 2: Axit 2-(3-flophenylamino)nicotinic

Metyl 2-(3-flophenylamino)nicotinat (639mg, 2,60mmol) và kali hydroxit (437mg, 7,79mmol) trong metanol (9mL) và nước (2mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Metanol được làm bay hơi, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 2M. Dung dịch nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô và cô để thu được 538mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 6,77 - 6,86 (m, 1 H) 6,94 (dd, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,91 - 7,97 (m, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 8,45 (dd, 1 H) 10,61 (s, 1 H) 13,70 (br. s., 1 H).

### Bước 3: 2-(3-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-flophenylamino)nicotinic (538mg, 2,317mmol), EDCI (533mg, 2,78mmol), HOBt (94mg, 0,695mmol), DIPEA (1,211mL, 6,95mmol) và 1,1-dimetylpropargylamin (0,293mL, 2,78mmol) trong DCM (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước, làm khô và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 310mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 6,16 (br. s., 1 H) 6,67 - 6,75 (m, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,67 (dd, 1 H) 7,78 (dt, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,50 (br. s., 1 H).

### Ví dụ 122: 2-(2-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

#### Bước 1: Metyl 2-(2-flophenylamino)nicotinat

Hỗn hợp chứa metyl este của axit 2-flonicotinic (500mg, 3,22mmol) và 2-floanilin (716mg, 6,45mmol) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong DCM và rửa 2 lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô. Diethyl ete được bổ sung vào và phần kết tủa được lọc bỏ để thu được 502mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,95 (s, 3 H) 6,77 (dd, 1 H) 6,95 - 7,02 (m, 1

H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 8,26 (dd, 1 H) 8,40 (dd, 1 H) 8,55 (td, 1 H) 10,37 (br. s., 1 H).

**Bước 2: Axit 2-(2-flophenylamino)nicotinic**

Hỗn hợp chứa metyl 2-(2-flophenylamino)nicotinat (502mg, 2,039mmol) và kali hydroxit (343mg, 6,12mmol) trong metanol (8mL) và nước (2mL) được gia nhiệt hồi lưu trong 1 giờ. Metanol được làm bay hơi, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 2M. Dung dịch được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô và cô để thu được 419mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 6,94 (dd, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,19 (t, 1 H) 7,27 (ddd, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 8,43 (dd, 1 H) 8,58 (td, 1 H) 10,65 (d, 1 H) 13,70 (br. s., 1 H).

**Bước 3: 2-(2-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 2-(2-flophenylamino)nicotinic (0,419g, 1,804mmol), EDCI (415mg, 2,165mmol), HOBt (73mg, 0,541mmol), DIPEA (0,943mL, 5,41mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,228mL, 2,165mmol) trong DCM (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước, làm khô và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 201mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,78 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 6,17 (br. s., 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 6,93 - 7,01 (m, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,68 (dd, 1 H) 8,33 (m, 2 H) 10,33 (br. s., 1 H)

**Ví dụ 123: 2-(4,4-đifloxyclohexylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

**Bước 1: Metyl 2-(4,4-đifloxyclohexylamino)nicotinat**

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,30g, 1,934mmol), 4,4-đifloxyclohexylamin hydroclorua (0,332g, 1,934mmol) và trietylamin (0,539mL, 3,87mmol) trong ACN (3mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 125°C trong 3 giờ. Phần kết tủa thu được được lọc bỏ và rửa bằng ACN. Dịch lọc được cô, lượng nhỏ dietyl ete được bổ sung vào, và phần kết tủa được lọc bỏ. Dịch lọc được cô để thu được 404mg hợp chất mong muốn.

Bước 2: Axit 2-(4,4-đifloxyclohexylamino)nicotinic

Metyl 2-(4,4-đifloxyclohexylamino)nicotinat (0,404g, 1,495mmol) và kali hydroxit (0,252g, 4,48mmol) trong nước (2mL) và metanol (8mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Metanol được làm bay hơi, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 2M. Dung dịch được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô và cô để thu được 328mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1,42 - 1,67 (m, 2 H) 1,89 - 2,13 (m, 6 H) 4,15 (m, 1 H) 6,63 (dd, 1 H) 8,10 (dd, 1 H) 8,14 (m, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 13,48 (br. s., 1 H).

Bước 3: 2-(4,4-đifloxyclohexylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(4,4-đifloxyclohexylamino)nicotinic (0,328g, 1,280mmol), EDCI (0,294g, 1,536mmol), HOBt (0,052g, 0,384mmol), DIPEA (0,669mL, 3,84mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,162mL, 1,536mmol) trong DCM (8mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng vào cuối tuần. Hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước, làm khô và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 288mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 (m, 8 H) 1,81 - 2,01 (m, 2 H) 2,02 - 2,22 (m, 4 H) 2,40 (s, 1 H) 4,03 - 4,25 (m, 1 H) 6,02 (br. s., 1 H) 6,48 (dd, 1 H) 7,52 (dd, 1 H) 8,12 (d, 1 H) 8,20 (dd, 1 H).

Ví dụ 124: 5-brom-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid

Bước 1: Metyl 5-brom-2-(propylamino)benzoat

Metyl 2-amino-5-brombenzoat (0,5g, 2,173mmol) được hoà tan in dicloetan (15mL). Dung dịch được làm lạnh đến 0°C. Axit axetic (0,311mL, 5,43mmol), propionaldehyt (0,166mL, 2,282mmol) và natri triaxetoxi borohydrua (0,921g, 4,35mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Nó được làm lạnh đến 0°C, tiếp đó bổ sung nước (15mL). Pha hữu cơ được rửa bằng

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  1M và nước muối, và tiếp đó được làm khô và cô để thu được 527mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,97 - 1,05 (m, 3 H) 1,70 (sxt, 2 H) 3,13 (td, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 6,56 (d, 1 H) 7,38 (m, 1 H) 7,69 (br. s., 1 H) 7,98 (d, 1 H).

**Bước 2: Axit 5-brom-2-(propylamino)benzoic**

Metyl 5-brom-2-(propylamino)benzoat (0,527g, 1,937mmol) và kali hydroxit (0,326g, 5,81mmol) trong metanol (8mL) và nước (2mL) được gia nhiệt hồi lưu trong 8 giờ. Metanol được làm bay hơi, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 2M. Dung dịch được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô và cô để thu được 454mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 0,94 (t, 3 H) 1,59 (sxt, 2 H) 3,13 (t, 2 H) 6,72 (d, 1 H) 7,47 (dd, 1 H) 7,83 (d, 1 H).

**Bước 3: 5-brom-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid**

Axit 5-brom-2-(propylamino)benzoic (450mg, 1,743mmol), EDCI (401mg, 2,092mmol), HOBt (70,7mg, 0,523mmol), DIPEA (1,215mL, 6,97mmol) và 1,1-dimetylpropargylamin (0,220mL, 2,092mmol) trong DCM (8mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước, làm khô và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 318mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,00 (t, 3 H) 1,68 (sxt, 2 H) 1,74 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 3,08 (td, 2 H) 5,99 (br. s., 1 H) 6,56 (d, 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 7,37 (d, 1 H) 7,50 (br. s., 1 H).

Ví dụ 125: N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-ylamino)nicotinamid

**Bước 1: Metyl 2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-ylamino)nicotinat**

Hỗn hợp chứa metyl este của axit 2-flonicotinic (0,4g, 2,58mmol) và 2,2,2-triflo-

1,1-đimetyl-etylamin (0,888mL, 7,74mmol) được gia nhiệt trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 13 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong DCM và rửa hai lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 89mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,74 - 1,77 (m, 6 H) 3,88 (s, 3 H) 6,59 (dd, 1 H) 8,13 (dd, 1 H) 8,25 (dd, 1 H) 8,50 (br. s., 1 H).

#### Bước 2: Axit 2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-ylamino)nicotinic

Metyl 2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-ylamino)nicotinat (89mg, 0,339mmol) và kali hydroxit (57,1mg, 1,018mmol) trong metanol (2mL) và nước (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Metanol được làm bay hơi, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 2M. Dung dịch được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô và cô để thu được 77mg hợp chất mong muốn.

#### Bước 3: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-ylamino)-nicotinamit

Axit 2-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-ylamino)nicotinic (77mg, 0,310mmol), EDCI (71mg, 0,372mmol), HOBt (13mg, 0,093mmol), DIPEA (0,162mL, 0,931mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,039mL, 0,372mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước, làm khô và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 41mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,72 (d, 6 H) 1,74 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 6,07 (br. s., 1 H) 6,55 (dd, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 8,18 (dd, 1 H) 8,38 (s, 1 H).

#### Ví dụ 126: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(propylamino)thiophen-3-carboxamit

##### Bước 1: Metyl 3-((2-metoxi-2-oxoetyl)thio)propanoat

Bổ sung piperidin (3 thuốc nhỏ) vào dung dịch chứa metyl 2-mercaptoacetat (50,0g, 0,47 mol) và metyl acrylat (44,7mL, 0,49mmol) trong DCM (500mL) ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội

bằng nước và chiết bằng DCM. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  khan) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 80,9g hợp chất mong muốn dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,75 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,66 (t, 2H).

#### Bước 2: Metyl 4-oxotetrahydrothiophen-3-carboxylat

Bổ sung dung dịch chứa metyl 3-((2-metoxi-2-oxoetyl)thio)propanoat (30,0g, 156,3mmol) trong THF (50mL) vào hỗn dịch chứa NaOMe (10,16g, 187,5mmol) trong THF (100mL) và gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và axit hóa bằng HCl 1N và chiết bằng DCM. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (khan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxitgel bằng cách sử dụng hexan-EtOAc (10%) làm dung môi rửa giải để thu được 10,2 g hợp chất mong muốn dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,03 (bs, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H).

#### Bước 3: Metyl 4-aminothiophen-3-carboxylat

Bổ sung  $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$  (8,73g, 126,6mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-oxotetrahydrothiophen-3-carboxylat (10g, 63,29mmol) trong MeCN (50mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ. Phần kết tủa rắn được lọc và rửa bằng  $\text{Et}_2\text{O}$ . Phần rắn được hoà tan trong nước, được bazơ hóa bằng dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$  và chiết bằng DCM. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 7,6g hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,68 (bs, 2H), 3,86 (s, 3H).

#### Bước 4: Metyl 4-propionamidothiophen-3-carboxylat

Bổ sung EDCI (10,9g, 57,3mmol), HOBt (7,7g, 57,3mmol) và DIPEA (25,6mL, 143,4mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-aminothiophen-3-carboxylat (5,7mL, 71,7mmol) trong DCM (80mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa axit propionic (7,5g, 47,8mmol) trong DCM (80mL) được bổ sung vào và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxitgel bằng cách sử dụng hexan-EtOAc (10%) làm dung môi rửa giải để thu được 7,6g hợp chất mong muốn dưới dạng tinh thể rắn màu xanh lá cây xám.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,05 (s, 1H), 8,04 (bs, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,46 (q, 2H), 1,27 (t, 3H).

#### Bước 5: Methyl 4-(propylamino)thiophen-3-carboxylat

Bổ sung  $\text{BH}_3\text{-DMS}$  (10,4mL, 117,4mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-propionamidothiophen-3-carboxylat (5,0g, 23,4mmol) trong THF (50mL) ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$  và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng MeOH và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxitgel bằng cách sử dụng hexan - EtOAc (15%) làm dung môi rửa giải để thu được 1,02g hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,96 (d, 1H), 5,94 (bs, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,01 (t, 3H).

#### Bước 6: Axit 4-(propylamino)thiophen-3-carboxylic

Bổ sung dung dịch nước NaOH 10% (2mL) vào dung dịch chứa methyl 4-(propylamino)thiophen-3-carboxylat (0,4g, 2,0mmol) trong EtOH (5mL) và gia nhiệt ở  $7^\circ\text{C}$  trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến  $0^\circ\text{C}$  và trung hòa đến độ pH~ 7 bằng cách sử dụng dung dịch nước  $\text{NaHSO}_3$ . Dung dịch này được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước, làm khô ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  khan) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,33g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,45 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Bước 7: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(propylamino)thiophen-3-carboxamit

Bổ sung EDCI (0,513g, 2,6mmol), HOBt (0,361g, 2,6mmol) và DIPEA (1,0mL, 5,35mmol) vào dung dịch chứa axit 4-(propylamino)thiophen-3-carboxylic (0,33g, 1,78mmol) trong DCM (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 2-metylbut-3-yn-2-amin (0,192g, 2,3mmol) trong DCM (2mL) được bổ sung vào và khuấy trong 8 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic oxitgel bằng cách sử dụng hexan-EtOAc (30%) làm dung môi rửa giải để thu được 0,25g hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất bằng 56%;

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,14 (d, 1H), 7,99 (bs, 1H), 6,42 (bs, 1H), 5,95 (d, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,93-3,01 (m, 2H), 1,59 (m, 8H), 0,94 (t, 3H).

Ví dụ 127: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(phenylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,50g, 3,22mmol) và anilin (0,587mL, 6,45mmol) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được hoà tan trong DCM (30mL) và rửa 2 lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô để thu được 0,716g hợp chất mong muốn.

Bước 2: Axit 2-(phenylamino)nicotinic

Metyl 2-(phenylamino)nicotinat (0,716g, 3,14mmol) và kali hydroxit (0,528g, 9,41mmol) trong metanol (5mL) và nước (2mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Metanol được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 1M. Nó được chiết 2 lần bằng EtOAc, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô để thu được 0,653g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 6,87 (dd, 1 H) 7,02 (tt, 1 H) 7,33 (m, 2 H)

7,72 (m, 2 H) 8,26 (dd, 1 H) 8,40 (dd, 1 H) 10,44 (s, 1 H) 13,58 (br. s., 1 H).

**Bước 3: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit**

Axit 2-(phenylamino)nicotinic (0,653g, 3,05mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,353mL, 3,35mmol), trietylamin (1,275mL, 9,14mmol) và anhydrit vòng của axit 1-propanphosphonic 50% (3,63mL, 6,10mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được hoà tan trong DCM (10mL) và rửa 2 lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 257mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,78 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 6,15 (br. s., 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 7,03 (m, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,64 - 7,70 (m, 3 H) 8,32 (dd, 1 H) 10,31 (br. s., 1 H).

Ví dụ 128: 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamit

**Bước 1: Axit 2-(*tert*-butylamino)-5-(triflometyl)nicotinic**

Axit 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-carboxylic (0,95g, 4,21mmol) và *tert*-butylamin (4,43mL, 42,1mmol) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 40 phút. *tert*-butylamin dư được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,91g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,47 (s, 9 H) 8,23 (dd, 1 H) 8,57 - 8,60 (m, 1 H) 8,69 (br. s., 1 H) 13,64 (br. s., 1 H).

**Bước 2: 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit**

Axit 2-(*tert*-butylamino)-5-(triflometyl)nicotinic (0,1g, 0,381mmol), EDCI (88mg, 0,458mmol), HOBt (15mg, 0,114mmol), DIPEA (0,166mL, 0,953mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,048mL, 0,458mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và dung dịch NaOH 1M. Hỗn

hợp này được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,48 (s, 9 H) 1,75 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 6,00 (br. s., 1 H) 7,60 (d, 1 H) 8,41 (dd, 1 H) 8,43 (br. s., 1 H).

Ví dụ 129: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-clo-2-(phenylamino)nicotinic

Metyl 2,5-điclonicotinat (0,309g, 1,500mmol) và anilin (0,140g, 1,500mmol) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ  $150^\circ\text{C}$  trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được hòa tan trong etyl axetat và rửa 2 lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh. 76mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 7,07 - 7,12 (m, 1 H) 7,36 (m, 2 H) 7,58 - 7,70 (m, 2 H) 8,26 (d, 1 H) 8,35 (d, 1 H) 9,99 (br. s., 1 H).

Bước 2: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit

Axit 5-clo-2-(phenylamino)nicotinic (76mg, 0,306mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,035mL, 0,336mmol), EDCI (70mg, 0,367mmol), HOBt (12mg, 0,092mmol) và DIPEA (0,117mL, 0,672mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được hoà tan trong DCM (10mL) và rửa bằng nước và dung dịch NaOH 1M. Hỗn hợp này được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 31mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 6,13 (br. s., 1 H) 7,03 (t, 1 H) 7,31 (t, 2 H) 7,58 - 7,63 (m, 3 H) 8,24 (d, 1 H) 10,20 (br. s., 1 H).

Ví dụ 130: 2-(butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Bước 1: Metyl 2-(butylamino)thiophen-3-carboxylat

Metyl 2-amino-3-thiophencarboxylat (1g, 6,36mmol), axit axetic băng (0,401mL, 7,00mmol), butyraldehyt (0,631mL, 7,00mmol) và natri triaxetoxyl borohydrua (1,348g,

6,36mmol) trong DCM (20mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  1M (20mL), làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 315mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,96 (t, 3 H) 1,34 - 1,55 (m, 2 H) 1,63 - 1,72 (m, 2 H) 3,23 (td, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 6,15 (dd, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,40 (br. s., 1 H).

#### Bước 2: Axit 2-(butylamino)thiophen-3-carboxylic

Metyl 2-(butylamino)thiophen-3-carboxylat (0,315g, 1,477mmol) và kali hydroxit (0,166g, 2,95mmol) trong metanol (5mL) và nước (1mL) được gia nhiệt hồi lưu trong 9 giờ. Metanol được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25mL) và rửa bằng etyl axetat. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 1 bằng dung dịch HCl 1M. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 50mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô để thu được 222mg hợp chất mong muốn.

#### Bước 3: 2-(butylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)thiophen-3-carboxamit

Axit 2-(butylamino)thiophen-3-carboxylic (222mg, 1,114mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,129mL, 1,225mmol), EDCI (256mg, 1,337mmol), HOBt (45,2mg, 0,334mmol) và DIPEA (0,427mL, 2,451mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được hoà tan trong DCM (20mL), rửa bằng dung dịch NaOH 1M, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 26mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,94 (t, 3 H) 1,43 (sxt, 2 H) 1,62 - 1,68 (m, 2 H) 1,71 (s, 6 H) 2,37 (s, 1 H) 3,18 (td, 2 H) 5,55 (br. s., 1 H) 6,16 (dd, 1 H) 6,71 (d, 1 H) 8,04 (br. s., 1 H).

#### Ví dụ 131: 2-(4-flophenylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

##### Bước 1: Metyl 2-(4-flophenylamino)nicotinat

Hỗn hợp chứa metyl este của axit 2-flonicotinic (0,5g, 3,22mmol) và 4-floanilin (6,45mmol, 0,62mL) được trộn và gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở  $120^\circ\text{C}$  trong 20

phút. Hợp chất thô được hoà tan trong DCM, rửa bằng nước, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 554mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,93 (s, 3 H) 6,71 (dd, 1 H) 7,03 (m, 2 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 8,22 (dd, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 10,07 (br. s., 1 H).

#### Bước 2: Axit 2-(4-flophenylamino)nicotinic

Bổ sung kali hydroxit (0,379g, 6,75mmol) với dung dịch chứa methyl 2-(4-flophenylamino)nicotinat (0,554g, 2,250mmol) trong metanol/nước 4:1 (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và gia nhiệt hồi lưu trong 1,5 giờ. Metanol được làm bay hơi. Dung dịch nước còn lại được axit hóa và chiết ba lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được thu gom, làm khô và hóa hơi đến khô để thu được 0,47g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 6,86 (dd, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 8,24 (dd, 1 H) 8,36 (dd, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 13,57 (br. s., 1 H).

#### Bước 3: 2-(4-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(4-flophenylamino)nicotinic (0,466g, 2,007mmol) và DCM (6mL) được trộn. EDCI (0,462g, 2,408mmol), HOBt (0,081g, 0,602mmol) và DIPEA (0,769mL, 4,41mmol) được bổ sung vào. Hợp chất 1,1-đimetylpropargylamin (0,211mL, 2,007mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm bay hơi đến khô, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 165mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 6,15 (br. s., 1 H) 6,67 (dd, 1 H) 7,01 (m, 2 H) 7,56 - 7,62 (m, 2 H) 7,64 (dd, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 10,28 (s, 1 H).

Ví dụ 132: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)-pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Ethyl 2-(metylthio)-4-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)pyrimidin-5-carboxylat

Etyl 4-clo-2-metylthio-5-pyrimidinocarboxylat (0,6g, 2,58mmol) và 2,2,3,3,3-pentafloropropylamin (0,384g, 2,58mmol) trong etanol (2mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được hòa tan trong etyl axetat (20mL) và rửa 4 lần bằng nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 243mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,40 (t, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 4,29 - 4,43 (m, 4 H) 8,59 (br. s., 1 H) 8,71 (s, 1 H).

Bước 2: Etyl 4-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)pyrimidin-5-carboxylat

Etyl 2-(metylthio)-4-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)pyrimidin-5-carboxylat (0,990g, 2,87mmol) trong etanol (57mL) được hydro hóa bằng cách sử dụng bình hydro có dạng hình lập phương chứa 10% Pd/C 70mm CatCart, nạp đầy H<sub>2</sub>, tốc độ dòng bằng 1mL/phút ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp này được cô và hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 187mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,39 (t, 3 H) 4,32 - 4,46 (m, 4 H) 8,53 (br. s., 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H).

Bước 3: Axit 4-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)pyrimidin-5-carboxylic

Etyl 4-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)pyrimidin-5-carboxylat (0,187g, 0,625mmol) và kali hydroxit (0,105g, 1,875mmol) trong metanol (3mL) và nước (1mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Metanol được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 2M. Hỗn hợp phản ứng được chiết ba lần bằng EtOAc, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô để thu được 103mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 4,50 (td, 2 H) 8,72 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H).

Bước 4: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)pyrimidin-5-carboxamit

Axit 4-(2,2,3,3,3-pentafloropropylamino)pyrimidin-5-carboxylic (0,04g, 0,148mmol), EDCI

(34mg, 0,177mmol), HOBt (6mg, 0,044mmol), DIPEA (0,051mL, 0,295mmol) và 1,1-đimethylpropargylamin (0,020mL, 0,192mmol) trong DCM (3mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và dung dịch NaOH 1M. Hỗn hợp này được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 14mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 4,33 (m, 2 H) 6,25 (br. s., 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,88 - 9,05 (m, 1 H).

Ví dụ 133: 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)nicotinic

Bổ sung kali hydroxit (0,087g, 1,552mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)nicotinat (0,376g, 1,552mmol) trong metanol (8mL) và nước (2mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong bốn giờ. Metanol được làm bay hơi và pha nước còn lại được axit hóa bằng dung dịch HCl 2M, chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được thu gom, làm khô và làm bay hơi đến khô để thu được 245mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 2,53 - 2,68 (m, 2 H) 2,96 - 3,07 (m, 2 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 8,10 (d, 1 H) 8,25 (d, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 13,16 (br. s., 1 H).

Bước 2: 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bổ sung EDCI (0,071g, 0,368mmol), HOBt (0,012g, 0,092mmol), DIPEA (0,107mL, 0,614mmol) và 1,1-đimethylpropargylamin (0,042mL, 0,399mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)nicotinic (0,07g, 0,307mmol) trong DCM (3mL). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, rửa bằng dung dịch NaOH 1M và nước và làm bay hơi đến khô, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 59mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 2,47 - 2,60 (m, 2 H) 3,00 - 3,11 (m, 2 H) 4,33 - 4,45 (m, 1 H) 6,10 (br. s., 1 H) 6,55 (dd, 1 H) 7,55 (dd, 1 H)

8,22 (dd, 1 H) 8,38 (d, 1 H).

Ví dụ 134: 3-((4-Clophenyl)amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)isonicotinamit.

Bước 1: Axit 3-((4-clophenyl)amino)isonicotinic

Axit 3-floisonicotinic (500mg, 3,54mmol) và 4-cloanilin (450mg, 3,54mmol) được hòa tan trong THF khô trong môi trường khí argon và hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C. Dung dịch chứa LiHMDS (1,0 M, 10,63mmol, 10,63mL) được bổ sung từ từ từng giọt bằng cách sử dụng bơm tiêm ở nhiệt độ -78°C và hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ môi trường, được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau 16 giờ, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước NH<sub>4</sub>Cl (10mL), chiết bằng 10% MeOH: DCM (15mL X 2). Các phần kết tủa hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> khan. Hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 7,18 (m, 2 H), 7,27 (m, 2 H) 7,70 (m, 1 H) 7,97 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 10,1 (br, 1H).

Bước 2: 3-((4-Clophenyl)amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)isonicotinamit

Bổ sung vào DIPEA (0,4mL, 2,251mmol) và HATU (428mg, 1,13mmol) vào hỗn dịch đã khuấy chứa Axit 3-((4-clophenyl)amino)isonicotinic (280mg, 1,13mmol) trong DCM ở 0°C. Hợp chất 1,1-đimetylpropargylamin (0,11mL, 1,13mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng bằng bơm tiêm. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Nước đá lạnh (5,0mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (10mL x 2 ). Các phần kết tủa hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, làm bay hơi đến khô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 100mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 8,86 (s, 1 H), 8,57 (s 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,17 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 3,1 (s, 1 H), 1,52 (s, 6 H).

Ví dụ 135: 2-(3,3-điflopropylamino)-3,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit

Bước 1: Axit 2-(3,3-điflopropylamino)-3,5-điflobenzoic

Axit 2-brom-3,5-điflobenzoic (0,2g, 0,844mmol), 3,3-điflopropan-1-amin hydroclorua (0,222g, 1,688mmol), bột đồng (3,2mg, 0,051mmol), đồng(I) bromua (6,1mg, 0,042mmol), kali cacbonat (0,257g, 1,857mmol) và DMF khô (4mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 170°C trong 1 giờ. Một vài lượng EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng axit xitric 0,5M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,212g hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 2,06 - 2,22 (m, 2 H) 3,54 - 3,62 (m, 2 H) 5,77 - 6,15 (m, 1 H) 7,00 (ddd, 1 H) 7,54 (ddd, 1 H).

#### Bước 2: 2-(3,3-điflopropylamino)-3,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid

Axit 2-(3,3-điflopropylamino)-3,5-điflobenzoic (0,212g, 0,591mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,068mL, 0,650mmol), HOBt (0,088g, 0,650mmol), EDCI (0,125g, 0,650mmol) và DIPEA (0,113mL, 0,650mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. 0,05mL (0,475mmol) 1,1-đimetylpropargylamin được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,018g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,74 (s, 6 H) 2,06 - 2,20 (m, 2 H) 2,40 (s, 1 H) 3,31 (td, 2 H) 5,02 (br. s, 1 H) 5,74 - 6,17 (m, 1 H) 6,93 (ddd, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,73 (br. s, 1 H).

#### Ví dụ 136: 3-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)thiophen-2-carboxamid

##### Bước 1: Etyl 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)thiophen-2-carboxylat

Di-*tert*-butyl đicacbonat (0,501g, 2,294mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa etyl 3-aminothiophen-2-carboxylat (0,357g, 2,085mmol) và 4-đimetylaminpyridin (0,255g, 2,085mmol) trong pyridin khan (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 ngày. Sau khi cô đến khô, phần cặn được hoà tan trong EtOAc và rửa hai lần bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> 1M và nước muối, làm

khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,279g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,38 (t, 3 H) 1,52 (s, 9 H) 4,34 (q, 2 H) 7,42 (d, 1 H) 7,88 (d, 1 H) 9,38 (br. s., 1 H).

**Bước 2: Axit 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)thiophen-2-carboxylic**

To dung dịch chứa etyl 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)thiophen-2-carboxylat (0,279g, 1,028mmol) trong THF (4mL) và metanol (2mL) được bổ sung natri hydroxit các viên tròn (0,123g, 3,08mmol) được hòa tan trong  $\text{H}_2\text{O}$  (1mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ  $60^\circ\text{C}$  trong 1,5 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi hữu cơ, độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng dung dịch HCl 2M và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,230g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,54 (s, 9 H) 7,53 (d, 1 H) 7,92 (d, 1 H) 9,19 (s, 1 H)

**Bước 3: *tert*-butyl 2-(2-metylbut-3-yn-2-ylcarbamoil)thiophen-3-ylcarbamit**

Axit 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)thiophen-2-carboxylic (0,230g, 0,945mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,109mL, 1,040mmol), HOBt (0,141g, 1,040mmol), EDCI (0,199g, 1,040mmol) và DIPEA (0,346mL, 1,985mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,215g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,52 (s, 9 H) 1,75 (s, 6 H) 2,45 (s, 1 H) 5,63 (s, 1 H) 7,28 (d, 1 H) 7,97 (d, 1 H) 10,04 (s, 1 H).

**Bước 4: 3-Amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)thiophen-2-carboxamit**

Thionyl clorua (0,458mL, 6,27mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl 2-(2-metylbut-3-yn-2-ylcarbamoil)thiophen-3-ylcarbamit (0,215g, 0,697mmol) in dry metanol (10mL) ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$  trong điều kiện khí  $\text{N}_2$ . Hỗn hợp thu

được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi cô đến khô, một vài lượng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1M được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,040g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 5,44 (br. s., 1 H) 5,63 (br. s., 2 H) 6,54 (d, 1 H) 7,10 (d, 1 H).

#### Bước 5: 3-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)thiophen-2-carboxamit

Isobutyraldehyt (0,023mL, 0,250mmol) và axit axetic băng (0,033mL, 0,576mmol) được bổ sung vào 3-amino-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)thiophen-2-carboxamit (0,040g, 0,192mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Natri triaxetoxi borohyđrua (0,183g, 0,864mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng nước (10mL) và các lớp thu được được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1M và nước muối, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,022g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,96 (d, 6 H) 1,71 (s, 6 H) 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 2,38 (s, 1 H) 3,03 (d, 2 H) 5,30 (s, 1 H) 6,65 (d, 1 H) 7,15 (d, 1 H) 7,43 (br. s, 1 H).

Ví dụ 137: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3-metylisothiazol-5-ylamino)nicotinamit

#### Bước 1: Etyl 5-flo-2-(3-metylisothiazol-5-ylamino)nicotinat

Nước (0,022mL, 1,228mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tris(đibenzyliđenaxeton)-đipaladium(0) (0,056g, 0,061mmol), 9,9-đimetyl-4,5-bis(điphenylphosphin)xanthene (0,053g, 0,092mmol), 5-amino-3-metylisothiazol hydroclorua (0,222g, 1,473mmol), natri cacbonat (0,182g, 1,719mmol), natri *tert*-butoxit (0,118g, 1,228mmol), etyl este của axit 2-clo-5-flonicotinic (0,188mL, 1,228mmol) và toluen khô (7mL) trong môi trường khí argon. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Một vài lượng THF được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã nguội. Sau khi lọc, dịch lọc được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh

đề thu được 0,014g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,44 (t, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 4,44 (q, 2 H) 6,64 (s, 1 H) 8,05 (dd, 1 H) 8,45 (d, 1 H) 10,88 (s, 1 H).

**Bước 2: Axit 5-flo-2-(3-metylisothiazol-5-ylamino)nicotinic**

Lithi hydroxit (9,2mg, 0,384mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 5-flo-2-(3-metylisothiazol-5-ylamino)nicotinat (0,054g, 0,192mmol) trong THF (4mL) và  $\text{H}_2\text{O}$  (2mL) ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết hai lần bằng DCM. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,033g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_4$ )  $\delta$ ppm 2,30 (s, 3 H) 6,74 (s, 1 H) 8,10 (dd, 1 H) 8,40 (d, 1 H).

**Bước 3: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3-metylisothiazol-5-ylamino)nicotinamit**

Axit 5-flo-2-(3-metylisothiazol-5-ylamino)nicotinic (0,033g, 0,130mmol), 1,1-dimethylpropargylamin (0,015mL, 0,143mmol), HOBt (0,019g, 0,143mmol), EDCI (0,027g, 0,143mmol) và DIPEA (0,048mL, 0,274mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng vào cuối tuần. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 6,3mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,79 (s, 6 H) 2,42 (s, 3 H) 2,46 (s, 1 H) 6,18 (br. s., 1 H) 6,64 (s, 1 H) 7,50 - 7,54 (m, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 11,29 (s, 1 H).

**Ví dụ 138: 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(pyridin-3-ylamino)nicotinamit**

**Bước 1: Metyl 5-clo-2-(pyridin-3-ylamino)nicotinat**

Tris(đibenzylidenaxeton)đipaladium(0) (6,67mg, 7,28  $\mu\text{mol}$ ), rac-2,2'-bis(đipheny-

lphosphin)-1,1'-binaphthyl (4,99mg, 8,01  $\mu$ mol), 3-aminopyridin (0,137g, 1,456mmol), xesi cacbonat (0,664g, 2,039mmol), metyl 2,5-điclonicotinat (0,3g, 1,456mmol) và 1,4-đioxan (3mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm trong môi trường khí argon. Một vài lượng THF được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã nguội và hỗn hợp này được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,073g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,97 (s, 3 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 8,20 - 8,25 (m, 2 H) 8,30 (dd, 1 H) 8,33 (d, 1 H) 8,78 (d, 1 H) 10,18 (br. s., 1 H).

#### Bước 2: Axit 5-clo-2-(pyridin-3-ylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,013g, 0,554mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 5-clo-2-(pyridin-3-ylamino)nicotinat (0,073g, 0,277mmol) trong THF (3mL) và  $\text{H}_2\text{O}$  (1mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và nó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,025g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 7,38 (dd, 1 H) 8,18 (d, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 8,44 (d, 1 H) 8,82 (d, 1 H) 10,43 (br. s., 1 H).

#### Bước 3: 5-clo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(pyridin-3-ylamino)nicotinamit

Axit 5-clo-2-(pyridin-3-ylamino)nicotinic (0,025g, 0,100mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,012mL, 0,110mmol), HOBt (0,015g, 0,110mmol), EDCI (0,021g, 0,110mmol) và DIPEA (0,019mL, 0,110mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 4,4mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,79 (s, 6 H) 2,46 (s, 1 H) 6,26 (br. s., 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 8,14 (ddd, 1 H) 8,23 - 8,32 (m, 2 H) 8,81 (d, 1 H) 10,42

(s, 1 H).

Ví dụ 139: 5-clo-2-(3,3-đifloxylobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(3,3-đifloxylobutylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol), 3,3-đifloxylobutanamin hydroclorua (0,278g, 1,934mmol), trietylamin (0,539mL, 3,87mmol) và DMF (3mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 2 giờ. Một vài lượng EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa 3 lần với H<sub>2</sub>O, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,166g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 2,42 - 2,66 (m, 2 H) 2,98 - 3,22 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,34 - 4,61 (m, 1 H) 6,60 (dd, 1 H) 8,07 - 8,19 (m, 2 H) 8,29 (dd, 1 H).

Bước 2: Metyl 5-clo-2-(3,3-đifloxylobutylamino)nicotinat

Metyl 2-(3,3-đifloxylobutylamino)nicotinat (0,166g, 0,685mmol), *N*-closucxinimit (0,092g, 0,685mmol) và DMF (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 7 giờ. *N*-closucxinimit (0,025g, 0,187mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp trong 1 giờ ở nhiệt độ 65°C. Một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,185g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δppm 2,45 - 2,64 (m, 2 H) 2,94 - 3,11 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,32 - 4,42 (m, 1 H) 8,13 (d, 1 H) 8,23 (d, 1 H).

Bước 3: Axit 5-clo-2-(3,3-đifloxylobutylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,032g, 1,337mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 5-clo-2-(3,3-đifloxylobutylamino)nicotinat (0,185g, 0,669mmol) trong THF (4mL) và H<sub>2</sub>O (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3,5 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần

bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,159g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 2,55 - 2,73 (m, 2 H) 2,88 - 3,12 (m, 2 H) 4,33 (m., 1 H) 8,06 (d, 1 H) 8,28 (d, 1 H) 8,32 (d, 1 H).

**Bước 4: 5-clo-2-(3,3-đifloxylobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 5-clo-2-(3,3-đifloxylobutylamino)nicotinic (0,159g, 0,605mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,070mL, 0,666mmol), HOBt (0,090g, 0,666mmol), EDCI (0,128g, 0,666mmol) và DIPEA (0,116mL, 0,666mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,147g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,75 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 2,45 - 2,66 (m, 2 H) 2,92 - 3,16 (m, 2 H) 4,24 - 4,46 (m, 1 H) 6,03 (br. s., 1 H) 7,51 (d, 1 H) 8,17 (d, 1 H) 8,30 (d, 1 H).

Ví dụ 140: 2-(6-xyclopentylpyridin-3-ylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

**Bước 1: Etyl 2-(6-xyclopentylpyridin-3-ylamino)-5-flonicotinat**

Tris(đibenzylidenaxeton)đipaladium(0) (4,50mg, 4,91 μmol), rac-2,2'-bis(điphenylphosphin)-1,1'-binaphtyl (3,36mg, 5,40 μmol), 6-xyclopentylpyridin-3-amin (0,159g, 0,982mmol), xesi cacbonat (0,448g, 1,375mmol), etyl este của axit 2-clo-5-flonicotinic (0,150mL, 0,982mmol) và 1,4-đioxan (3mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ trong môi trường khí argon. Một vài lượng THF được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã nguội và hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được 0,324g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,44 (t, 4 H) 1,68 - 1,87 (m, 6 H) 2,02 - 2,14

(m, 2 H) 3,17 (quin, 1 H) 4,42 (q, 2 H) 7,16 (d, 1 H) 8,01 (dd, 1 H) 8,05 (dd, 1 H) 8,25 (d, 1 H) 8,70 (d, 1 H) 9,99 (s, 1 H).

**Bước 2: Axit 2-(6-xyclopentylpyridin-3-ylamino)-5-flonicotinic**

Lithi hydroxit (0,047g, 1,967mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 2-(6-xyclopentylpyridin-3-ylamino)-5-flonicotinat (0,324g, 0,984mmol) trong THF (4mL) và H<sub>2</sub>O (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước và DCM được bổ sung vào. Phần kết tủa thu được được lọc, rửa bằng lượng nhỏ DCM và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được 0,190g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,53 - 1,83 (m, 6 H) 1,87 - 2,07 (m, 2 H) 3,07 (quin, 1 H) 7,14 (d, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 8,07 (d, 1 H) 8,12 (dd, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 12,98 (s, 1 H)

**Bước 3: 2-(6-xyclopentylpyridin-3-ylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 2-(6-xyclopentylpyridin-3-ylamino)-5-flonicotinic (0,100g, 0,332mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,038mL, 0,365mmol), HOBt (0,049g, 0,365mmol), EDCI (0,070g, 0,365mmol) và DIPEA (0,064mL, 0,365mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,092g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,74 - 1,98 (m, 12 H) 2,32 - 2,43 (m, 2 H) 2,45 (s, 1 H) 3,75 (quin, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,86 (d, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 8,24 (dd, 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 9,35 (br. s., 1 H) 11,39 (br. s., 1 H).

**Ví dụ 141: 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit**

**Bước 1: Metyl 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-5-(triflometyl)nicotinat**

Metyl 2-clo-5-(triflometyl)nicotinat (0,156g, 0,651mmol), 3,3-đifloxylobutanamin hydroclorua (0,093 g 0,651mmol), trietylamin (0,182mL, 1,302mmol) và DMF (3mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 2 giờ. Một vài lượng EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa 3 lần bằng H<sub>2</sub>O, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh. 0,018g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 2,48 - 2,65 (m, 2 H) 3,05 - 3,19 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,45 - 8,55 (m, 2 H).

#### Bước 2: Axit 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-5-(triflometyl)nicotinic

Lithi hydroxit (2,78mg, 0,116mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-5-(triflometyl)nicotinat (0,018g, 0,058mmol) trong THF (4mL) và H<sub>2</sub>O (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,013g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δppm 2,49 - 2,68 (m, 2 H) 2,99 - 3,16 (m, 2 H) 4,39 - 4,55 (m, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 8,50 (dd, 1 H).

#### Bước 3: 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

Axit 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-5-(triflometyl)nicotinic (0,013g, 0,044mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (5,1  $\mu$ l, 0,048mmol), HOBt (6,52mg, 0,048mmol), EDCI (9,26mg, 0,048mmol) và DIPEA (8,4  $\mu$ l, 0,048mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 5,4mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,77 (s, 6 H) 2,45 (s, 1 H) 2,48 - 2,67 (m, 2 H)

2,97 - 3,18 (m, 2 H) 4,35 - 4,51 (m, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 7,69 (d, 1 H) 8,46 (dd, 1 H) 8,77 (d, 1 H).

Ví dụ 142: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenetylamino)nicotinamit

Bước 1: Etyl 2-(phenetylamino)nicotinat

Etyl 2-clonicotinat (0,161mL, 1,078mmol), phenetylamin (0,406mL, 3,23mmol) và etanol khan (2mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở 160 °C trong 1 giờ. Một vài lượng H<sub>2</sub>O được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,250g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,35 (t, 3 H) 2,96 (t, 2 H) 3,73 - 3,82 (m, 2 H) 4,30 (q, 2 H) 6,51 (dd, 1 H) 7,17 - 7,35 (m, 5 H) 8,01 (br. s., 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 8,29 (dd, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(phenetylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,044g, 1,850mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 2-(phenetylamino)nicotinat (0,250g, 0,925mmol) trong THF (4mL) và H<sub>2</sub>O (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 60°C và gia nhiệt hồi lưu tiếp trong 2 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng dung dịch HCl 1M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,173g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 2,87 (t, 2 H) 3,61 - 3,75 (m, 2 H) 6,59 (dd, 1 H) 7,14 - 7,35 (m, 5 H) 8,05 (dd, 1 H) 8,14 (br. s., 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 12,99 (br. s., 1 H).

Bước 3: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenetylamino)nicotinamit

Axit 2-(phenetylamino)nicotinic (0,100g, 0,413mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,048mL, 0,454mmol), HOBt (0,061g, 0,454mmol), EDCI (0,087g, 0,454mmol) và DIPEA (0,079mL, 0,454mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3

giờ. Hợp chất 1,1-dimethylpropargylamin (0,025mL, 0,238mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,025g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 2,89 - 2,99 (m, 2 H) 3,67 - 3,78 (m, 2 H) 6,02 (br. s., 1 H) 6,46 (dd, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 4 H) 7,50 (dd, 1 H) 8,14 (t, 1 H) 8,22 (dd, 1 H).

Ví dụ 143: *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3-phenylpropylamino)nicotinamit

Bước 1: Ethyl 2-(3-phenylpropylamino)nicotinat

Ethyl 2-clonicotinat (0,161mL, 1,078mmol), 3-phenylpropylamin (0,460mL, 3,23mmol) và etanol khan (2mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ  $160^\circ\text{C}$  trong 1 giờ. Một vài lượng  $\text{H}_2\text{O}$  được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,285g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,38 (t, 3 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,68 - 2,80 (m, 2 H) 3,55 (td, 2 H) 4,32 (q, 2 H) 6,50 (dd, 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 8,05 (br. s., 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 8,27 (dd, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(3-phenylpropylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,048g, 2,005mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 2-(3-phenylpropylamino)nicotinat (0,285g, 1,002mmol) trong THF (4mL) và  $\text{H}_2\text{O}$  (2mL) ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ  $60^\circ\text{C}$  và gia nhiệt hồi lưu tiếp trong 2 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng dung dịch HCl 1M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,236g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 1,88 (dt, 2 H) 2,60 - 2,71 (m, 2 H) 3,44 (t, 2 H) 6,57 (dd, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 8,05 (dd, 1 H) 8,15 (br. s., 1 H) 8,24 (dd, 1 H) 13,01 (br. s., 1 H).

Bước 3: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3-phenylpropylamino)nicotinamit

Axit 2-(3-phenylpropylamino)nicotinic (0,100g, 0,390mmol), 1,1-dimethylpropargylamin (0,045mL, 0,429mmol), HOBt (0,058g, 0,429mmol), EDCI (0,082g, 0,429mmol) và DIPEA (0,075mL, 0,429mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hợp chất 1,1-dimethylpropargylamin (0,025mL, 0,238mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,063g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H) 1,92 - 2,03 (m, 2 H) 2,39 (s, 1 H) 2,68 - 2,77 (m, 2 H) 3,50 (td, 2 H) 6,05 (br. s., 1 H) 6,44 (dd, 1 H) 7,11 - 7,23 (m, 3 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,50 (dd, 1 H) 8,10 - 8,23 (m, 2 H).

Ví dụ 144: 5-flo-2-(3-(4-flophenoxy)propylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Etyl 5-flo-2-(3-(4-flophenoxy)propylamino)nicotinat

Etyl este của axit 2-clo-5-flonicotinic (0,150mL, 0,982mmol), 3-(4-flophenoxy)propan-1-amin hydroclorua (0,606g, 2,95mmol), trietylamin (0,411mL, 2,95mmol) và etanol khan (2mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 1 giờ. Một vài lượng  $\text{H}_2\text{O}$  được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,197g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,38 (t, 3 H) 2,12 (quin, 2 H) 3,68 (td, 2 H) 4,04 (t, 2 H) 4,33 (q, 2 H) 6,82 - 6,90 (m, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 2 H) 7,87 (dd, 1 H) 7,99 (br. s., 1 H) 8,17 (d, 1 H).

Bước 2: Axit 5-flo-2-(3-(4-flophenoxy)propylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,028g, 1,171mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 5-flo-2-(3-(4-flophenoxy)propylamino)nicotinat (0,197g, 0,586mmol) trong THF (4mL) và H<sub>2</sub>O (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 60°C. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng dung dịch HCl 1M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,173g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,96 - 2,06 (m, 2 H) 3,59 (t, 2 H) 4,02 (t, 2 H) 6,90 - 7,01 (m, 2 H) 7,04 - 7,17 (m, 2 H) 7,89 (dd, 1 H) 8,12 (br. s., 1 H) 8,30 (d, 1 H) 12,64 - 14,02 (m, 1 H).

Bước 3: 5-flo-2-(3-(4-flophenoxy)propylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-flo-2-(3-(4-flophenoxy)propylamino)nicotinic (0,100g, 0,324mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,038mL, 0,357mmol), HOBt (0,048g, 0,357mmol), EDCI (0,068g, 0,357mmol) và DIPEA (0,062mL, 0,357mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hợp chất 1,1-đimetylpropargylamin (0,025mL, 0,238mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,073g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,73 (s, 6 H) 2,11 (quin, 2 H) 2,39 (s, 1 H) 3,58 - 3,68 (m, 2 H) 4,02 (t, 2 H) 5,96 (br. s., 1 H) 6,82 - 6,90 (m, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 2 H) 7,30 (dd, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 1 H) 8,11 (d, 1 H).

Ví dụ 145: 5-flo-2-(2-(4-flophenoxy)ethylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Etyl 5-flo-2-(2-(4-flophenoxy)ethylamino)nicotinat

Etyl este của axit 2-clo-5-flonicotinic (0,150mL, 0,982mmol), 2-(4-flophenoxy)etanamin (0,152g, 0,982mmol), trietylamin (0,411mL, 2,95mmol) và etanol khan (2mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong 2 giờ. Một vài lượng H<sub>2</sub>O được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh pha đảo để thu được 0,056g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,38 (t, 3 H) 3,89 (q, 2 H) 4,09 - 4,15 (m, 2 H) 4,33 (q, 2 H) 6,83 - 6,91 (m, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 2 H) 7,88 (dd, 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 1 H) 8,18 (d, 1 H).

#### Bước 2: Axit 5-flo-2-(2-(4-flophenoxy)etylamin)nicotinic

Lithi hydroxit (8,32mg, 0,347mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 5-flo-2-(2-(4-flophenoxy)etylamin)nicotinat (0,056g, 0,174mmol) trong THF (3mL) và H<sub>2</sub>O (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3,5 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng dung dịch HCl 1M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,045g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 3,71 - 3,87 (m, 2 H) 4,12 (t, 2 H) 6,93 - 7,03 (m, 2 H) 7,06 - 7,18 (m, 2 H) 7,92 (dd, 1 H) 8,20 (br. s., 1 H) 8,34 (d, 1 H) 13,42 (br. s., 1 H).

#### Bước 3: 5-flo-2-(2-(4-flophenoxy)etylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-flo-2-(2-(4-flophenoxy)etylamin)nicotinic (0,050g, 0,170mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,020mL, 0,187mmol), HOBt (0,025g, 0,187mmol), EDCI (0,036g, 0,187mmol) và DIPEA (0,033mL, 0,187mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4,5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,046g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 3,83 (q, 2 H) 4,10 (t, 2 H) 6,01 (br. s., 1 H) 6,81 - 6,90 (m, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 2 H) 7,32 (dd, 1 H) 7,99 - 8,19 (m, 2 H).

Ví dụ 146: 5-clo-2-(3-etoxypropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-clo-2-(3-etoxypropylamino)nicotinic

Propylen glycol, monoetyl ete (0,240mL, 2,086mmol), periodinan Dess-Martin (15 % trong DCM, 5,41mL, 2,61mmol) và DCE khô (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Axit 2-amino-5-clo nicotinic (0,3g, 1,738mmol) được hòa tan trong DCE khô (2mL) và axit axetic băng (0,249mL, 4,35mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxyl borohydrua (0,737g, 3,48mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (10mL). Phản kết tủa thu được được lọc, rửa bằng lượng nhỏ DCE và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được 0,171g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 1,11 (t, 3 H) 1,78 (quin, 2 H) 3,37 - 3,45 (m, 4 H) 3,48 (t, 2 H) 8,00 (d, 1 H) 8,17 - 8,31 (m, 2 H) 13,22 (br. s., 1 H).

Bước 2: 5-clo-2-(3-etoxypropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-clo-2-(3-etoxypropylamino)nicotinic (0,100g, 0,387mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,045mL, 0,425mmol), HOBt (0,057g, 0,425mmol), EDCI (0,082g, 0,425mmol) và DIPEA (0,074mL, 0,425mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,061g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,20 (t, 3 H) 1,73 (s, 6 H) 1,90 (quin, 2 H) 2,41 (s, 1 H) 3,38 - 3,61 (m, 6 H) 6,06 (s, 1 H) 7,47 (d, 1 H) 8,06 (t, 1 H) 8,13 (d, 1 H).

Ví dụ 147: 2-(2-*tert*-butoxyetylamin)-5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 2-(2-*tert*-butoxyetylamin)-5-clonicotinic

2-(*tert*-butoxy)etanol (0,183mL, 1,391mmol), periodinan Dess-Martin (15 % trong DCM, 3,62mL, 1,738mmol) và DCE khô (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Axit 2-amino-5-clo nicotinic (0,2g, 1,159mmol) được hòa tan trong DCE (2mL) và axit axetic băng (0,166mL, 2,90mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxo borohydrua (0,491g, 2,318mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (10mL). Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng dung dịch HCl 2M và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng DCM. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hỗn hợp hợp chất không tinh khiết (0,42g, độ tinh khiết tối đa bằng 50%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,24 (s, 9 H) 3,56 - 3,62 (m, 2 H) 3,63 - 3,70 (m, 2 H) 8,16 (d, 1 H) 8,27 (d, 1 H).

#### Bước 2: 2-(2-*tert*-butoxyetylamin)-5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(2-*tert*-butoxyetylamin)-5-clonicotinic (0,100g, 0,367mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,042mL, 0,403mmol), HOBt (0,054g, 0,403mmol), EDCI (0,077g, 0,403mmol) và DIPEA (0,070mL, 0,403mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng vào cuối tuần. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,043g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,20 (s, 9 H) 1,73 (s, 6 H) 2,39 (s, 1 H) 3,49 - 3,66 (m, 4 H) 5,96 (br. s., 1 H) 7,46 (d, 1 H) 8,02 (br. s., 1 H) 8,13 (d, 1 H).

#### Ví dụ 148: 5-clo-2-(2-etoxyetylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

##### Bước 1: Axit 5-clo-2-(2-etoxyetylamin)nicotinic

2-etoxyetanol (0,137mL, 1,391mmol), Periodinan Dess-Martin (15 % trong DCM, 3,59mL, 1,738mmol) và DCE khô (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Axit 2-amino-5-clo nicotinic (0,2g, 1,159mmol) được hòa tan trong DCE (2mL) và axit axetic băng (0,166mL, 2,90mmol) được bổ sung từ từ vào. Natri triaxetoxo borohydrua (0,491g,

2,318mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dừng lại bằng nước (10mL). Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng dung dịch HCl 2M và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng DCM. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh. 0,039g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,24 (t, 3 H) 3,57 (q, 2 H) 3,62 - 3,69 (m, 2 H) 3,71 (d, 2 H) 8,02 - 8,14 (m, 2 H) 8,25 (d, 1 H).

#### Bước 2: 5-clo-2-(2-etoxyetylamin)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-clo-2-(2-etoxyetylamin)nicotinic (0,039g, 0,159mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,018mL, 0,175mmol), HOBt (0,024g, 0,175mmol), EDCI (0,034g, 0,175mmol) và DIPEA (0,031mL, 0,175mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,025g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,21 (t, 3 H) 1,73 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 3,53 (q, 2 H) 3,58 - 3,69 (m, 4 H) 6,04 (br. s., 1 H) 7,48 (d, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 8,12 (d, 1 H).

#### Ví dụ 149: 2-(3-flo-4-metylphenylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

##### Bước 1: Metyl 2-(3-flo-4-metylphenylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol) và 3-flo-4-metylanilin (0,217mL, 1,934mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng H<sub>2</sub>O. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,419g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 2,24 (d, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,72 (dd, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,14 - 7,18 (m, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 8,22 (dd, 1 H) 8,38 (dd, 1 H) 10,16 (br. s., 1 H).

Bước 2: Axit 2-(3-flo-4-metylphenylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,077g, 3,22mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(3-flo-4-metylphenylamino)nicotinat (0,419g, 1,610mmol) trong THF (6mL) và H<sub>2</sub>O (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4,5 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng dung dịch HCl 1M. Phần kết tủa thu được được lọc, rửa bằng lượng nhỏ DCM và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được 0,318g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 2,19 (d, 3 H) 6,89 (dd, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,81 - 7,92 (m, 1 H) 8,25 (dd, 1 H) 8,41 (dd, 1 H) 10,60 (br. s., 1 H).

Bước 3: 2-(3-flo-4-metylphenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-flo-4-metylphenylamino)nicotinic (0,100g, 0,406mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,047mL, 0,447mmol), HOBt (0,060g, 0,447mmol), EDCI (0,086g, 0,447mmol) và DIPEA (0,078mL, 0,447mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,060g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,77 (s, 6 H) 2,22 (d, 3 H) 2,43 (s, 1 H) 6,15 (br. s., 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,58 - 7,73 (m, 2 H) 8,32 (dd, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

Ví dụ 150: 2-(3-clo-4-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(3-clo-4-metoxypheylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol) và 3-clo-p-anisiđin (0,494mL, 3,87mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng H<sub>2</sub>O và hai lần bằng dung dịch HCl 2M. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để

thu được 0,150g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,89 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,71 (dd, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,45 (dd, 1 H) 7,81 (d, 1 H) 8,22 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,00 (s, 1 H).

**Bước 2: Axit 2-(3-clo-4-metoxypheylamino)nicotinic**

Lithi hydroxit (0,025g, 1,025mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(3-clo-4-metoxypheylamino)nicotinat (0,150g, 0,512mmol) trong THF (6mL) và  $\text{H}_2\text{O}$  (3mL) ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,092g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 3,83 (s, 3 H) 6,85 (dd, 1 H) 7,11 (d, 1 H) 7,46 (dd, 1 H) 7,98 (d, 1 H) 8,23 (dd, 1 H) 8,38 (dd, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 13,61 (br. s., 1 H).

**Bước 3: 2-(3-clo-4-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 2-(3-clo-4-metoxypheylamino)nicotinic (0,092g, 0,330mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,038mL, 0,363mmol), HOBt (0,049g, 0,363mmol), EDCI (0,070g, 0,363mmol) và DIPEA (0,063mL, 0,363mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,051g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 6,15 (br. s., 1 H) 6,67 (dd, 1 H) 6,89 (d, 1 H) 7,42 (dd, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 7,81 (d, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

**Ví dụ 151: 2-(3,5-điflophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

**Bước 1: Metyl 2-(3,5-điflophenylamino)nicotinat**

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol) và 3,5-đifloanilin (0,387mL, 3,87mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng H<sub>2</sub>O. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,450g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,94 (s, 3 H) 6,47 (tt, 1 H) 6,82 (dd, 1 H) 7,30 - 7,49 (m, 2 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,43 (dd, 1 H) 10,40 (br. s., 1 H).

#### Bước 2: Axit 2-(3,5-điflophenylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,082g, 3,41mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-(3,5-điflophenylamino)nicotinat (0,450g, 1,703mmol) trong THF (6mL) và H<sub>2</sub>O (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M. Phần kết tủa thu được được lọc, rửa bằng lượng nhỏ DCM và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được 0,399g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 6,80 (tt, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,43 - 7,63 (m, 2 H) 8,30 (dd, 1 H) 8,47 (dd, 1 H) 10,69 (s, 1 H).

#### Bước 3: 2-(3,5-điflophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(3,5-điflophenylamino)nicotinic (0,100g, 0,400mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,046mL, 0,440mmol), HOBt (0,059g, 0,440mmol), EDCI (0,084g, 0,440mmol) và DIPEA (0,077mL, 0,440mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,083g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,77 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 6,19 (br. s., 1 H) 6,43 (tt, 1 H) 6,78 (dd, 1 H) 7,31 - 7,42 (m, 2 H) 7,69 (dd, 1 H) 8,37 (dd, 1 H) 10,65 (s, 1 H).

Ví dụ 152: 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-5-(điflometyl)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

**Bước 1: Metyl 2-clo-5-(đibromometyl)nicotinat**

*N*-bromsucinimit (0,449g, 2,52mmol) và benzoyl peroxit (0,027g, 0,084mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa metyl 2-clo-5-metyl nicotinat (0,156g, 0,840mmol) trong cacbon tetraclorea (5mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,140g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 4,00 (s, 3 H) 6,65 (d, 1 H) 8,43 (d, 1 H) 8,63 (d, 1 H).

**Bước 2: Metyl 2-clo-5-formylnicotinat**

Bạc nitrat (0,139g, 0,815mmol) trong  $\text{H}_2\text{O}$  (1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-clo-5-(đibromometyl)nicotinat (0,140g, 0,408mmol) trong 2-propanol (5mL) và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện khí  $\text{N}_2$  ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phần kết tủa vô cơ được lọc và rửa bằng lượng nhỏ DCM. Các lớp của dịch lọc được phân tách và pha nước được rửa một lần bằng DCM. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,076g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 4,01 (s, 3 H) 8,62 (d, 1 H) 8,97 (d, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

**Bước 3: Metyl 2-clo-5-(điflometyl)nicotinat**

Bổ sung dietylaminosulfur triflorua (0,200mL, 1,523mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa metyl 2-clo-5-formylnicotinat (0,076g, 0,381mmol) trong DCM (5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trong điều kiện khí  $\text{N}_2$ . Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được làm nguội bằng dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$  bão hoà. Các lớp được phân tách và pha nước được rửa 3 lần với DCM. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,078g hợp chất

mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,99 (s, 3 H) 6,76 (t, 1 H) 8,32 (dt, 1 H) 8,66 (dt, 1 H).

**Bước 4: Axit 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-5-(điflometyl)nicotinic**

Metyl 2-clo-5-(điflometyl)nicotinat (0,105g, 0,474mmol), 3,3-đifloxylobutanamin hydroclorua (0,068g, 0,474mmol), trietylamin (0,132mL, 0,948mmol) và ACN (0,5mL) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ  $140^\circ\text{C}$  trong 70 phút. Phần kết tủa thu được được lọc và rửa bằng lượng nhỏ ACN. Dịch lọc được làm bay hơi và tái hòa tan trong THF (4mL) và  $\text{H}_2\text{O}$  (2mL). Lithi hydroxit (0,023g, 0,948mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$  và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng dung dịch HCl 2M. Phần kết tủa thu được được lọc, rửa bằng lượng nhỏ DCM và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ  $40^\circ\text{C}$  để thu được 0,027g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta$ ppm 2,48 - 2,66 (m, 2 H) 3,00 - 3,14 (m, 2 H) 4,38 - 4,49 (m, 1 H) 6,74 (t, 1 H) 8,29 - 8,33 (m, 1 H) 8,38 (dt, 1 H).

**Bước 5: 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-5-(điflometyl)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 2-(3,3-đifloxylobutylamino)-5-(điflometyl)nicotinic (0,030g, 0,108mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,012mL, 0,119mmol), HOBt (0,016g, 0,119mmol), EDCI (0,023g, 0,119mmol) và DIPEA (0,021mL, 0,119mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế để thu được 3,92mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 2,46 - 2,63 (m, 2 H) 2,98 - 3,17 (m, 2 H) 4,33 - 4,48 (m, 1 H) 6,13 (br. s., 1 H) 6,60 (t, 1 H) 7,65 - 7,72 (m, 1 H) 8,29 (q, 1 H) 8,66 (d, 1 H).

Ví dụ 153: 5-brom-2-(etylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

## Bước 1: Etyl 5-brom-2-(etylamin)nicotinat

Etyl 2-amino-5-bromnicotinat (1,5g, 6,12mmol), axetaldehyt (0,359mL, 6,43mmol) và axit axetic băng (0,876mL, 15,30mmol) trong 1,2-đicloetan (45mL) được làm nguội đến 0°C. Natri triaxetoxi borohyđrua (2,59g, 12,24mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nó được làm lạnh đến 0°C và nước (15mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được phân tách ra, rửa bằng Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M và nước muối, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 1,07g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,26 (t, 3 H) 1,38 (t, 3 H) 3,50 (qd, 2 H) 4,32 (q, 2 H) 7,91 (br. s., 1 H) 8,18 (d, 1 H) 8,28 (d, 1 H).

## Bước 2: Axit 5-brom-2-(etylamin)nicotinic

Etyl 5-brom-2-(etylamin)nicotinat (1,07g, 3,92mmol) và kali hydroxit (0,659g, 11,75mmol) trong metanol (10mL) và nước (2,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Metanol được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 1M. Hợp chất mong muốn được phần kết tủa và lọc bỏ để thu được 0,81g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,15 (t, 3 H) 3,43 (q, 2 H) 8,02 (br. s., 1 H) 8,10 (d, 1 H) 8,33 (d, 1 H).

Bước 3: 5-brom-2-(etylamin)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 5-brom-2-(etylamin)nicotinic (0,81g, 3,31mmol), EDCI (0,760g, 3,97mmol), HOBt (0,134g, 0,992mmol), DIPEA (1,727mL, 9,92mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,417mL, 3,97mmol) trong DCM (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng nước, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,617g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,23 (t, 3 H) 1,73 (s, 6 H) 2,41 (s, 1 H) 3,44 (qd, 2 H) 6,05 (br. s., 1 H) 7,57 (d, 1 H) 7,98 (br. s., 1 H) 8,20 (d, 1 H).

Ví dụ 154: 5-Etoxy-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamidit

Bước 1: Ethyl 2-amino-5-hydroxybenzoat

Axit 2-amino-5-hydroxybenzoic, 97% (1,0g, 6,53mmol) và axit sulfuric đậm đặc (1,6mL, 11,60mmol) trong ethanol (15mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 100°C trong 13 giờ. Dung môi được làm bay hơi, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và hỗn hợp được trung hòa bằng cách bổ sung NaOH 1M. Phần kết tủa thu được được lọc để thu được 1,057g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1,29 (t, 3 H) 4,22 (q, 2 H) 6,06 (s, 2 H) 6,63 (d, 1 H) 6,80 (dd, 1 H) 7,12 (d, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

Bước 2: Ethyl 2-axetamido-5-hydroxybenzoat

Ethyl 2-amino-5-hydroxybenzoat (1,05g, 5,80mmol) và axetic anhydrit (0,547mL, 5,80mmol) trong ethanol (10mL) được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào và phần kết tủa thu được được lọc bỏ để thu được 0,927g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,40 (t, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 4,36 (q, 2 H) 6,28 (br. s., 1 H) 7,09 (dd, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 8,53 (d, 1 H) 10,85 (br. s., 1 H).

Bước 3: Ethyl 2-axetamido-5-etoxybenzoat

Ethyl 2-axetamido-5-hydroxybenzoat (0,927g, 4,15mmol), kali cacbonat (2,87g, 20,76mmol) và iodoetan (1,328mL, 16,62mmol) trong axeton khô (10mL) được gia nhiệt hồi lưu trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi, pha loãng bằng DCM, được rửa 2 lần bằng nước, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô để thu được 0,973g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,39 - 1,45 (dt, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 4,04 (q, 2 H) 4,37 (q, 2 H) 7,10 (dd, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 8,60 (d, 1 H) 10,80 (br. s., 1 H).

Bước 4: Ethyl 2-amino-5-etoxybenzoat

Ethyl 2-axetamido-5-etoxybenzoat (1,038g, 4,13mmol) và 10% HCl/EtOH (10mL) được gia nhiệt hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi, pha loãng bằng EtOAc, được rửa 2 lần bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa và nước muối, làm khô bằng

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô để thu được 0,695g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,38 (t, 6 H) 3,98 (q, 2 H) 4,33 (q, 2 H) 6,63 (d, 1 H) 6,95 (dd, 1 H) 7,38 (d, 1 H).

#### Bước 5: Ethyl 5-etoxy-2-(propylamino)benzoat

Ethyl 2-amino-5-etoxybenzoat (0,695g, 3,32mmol), propionaldehyt (0,254mL, 3,49mmol), axit axetic băng (0,475mL, 8,30mmol) và natri triaxetoxy borohydrua (1,408g, 6,64mmol) trong 1,2-đicloetan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được hoà tan trong 1,2-đicloetan (10mL). Nước (10mL) được bổ sung vào. Pha hữu cơ được phân tách ra, rửa bằng NaHCO<sub>3</sub> 1M và nước, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,369g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,02 (t, 3 H) 1,37 (m, 6 H) 1,62 - 1,77 (m, 2 H) 3,13 (m, 2 H) 3,97 (q, 2 H) 4,31 (q, 2 H) 6,64 (d, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,35 (br. s., 1 H) 7,46 (d, 1 H).

#### Bước 6: Axit 5-etoxy-2-(propylamino)benzoic

Ethyl 5-etoxy-2-(propylamino)benzoat (0,369g, 1,468mmol) và kali hydroxit (0,247g, 4,40mmol) trong metanol (5mL) và nước (3mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Metanol được làm bay hơi và hỗn hợp phản ứng được hoà tan trong nước. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 1M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,191g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,03 (t, 3 H) 1,38 (t, 3 H) 1,70 (sxt, 2 H) 3,16 (t, 2 H) 3,99 (q, 2 H) 6,68 (d, 1 H) 7,09 (dd, 1 H) 7,49 (d, 1 H).

#### Bước 7: 5-Etoxy-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamidit

Axit 5-etoxy-2-(propylamino)benzoic (0,191g, 0,855mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,108mL, 1,027mmol), EDCI (0,197g, 1,027mmol), HOBt (35mg, 0,257mmol) và DIPEA (0,447mL, 2,57mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ

phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng nước, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 0,99 (t, 3 H) 1,38 (t, 3 H) 1,67 (q, 2 H) 1,72 (s, 6 H) 2,38 (s, 1 H) 3,06 (t, 2 H) 3,98 (q, 2 H) 6,27 (br. s., 1 H) 6,70 (br. s., 1 H) 6,92 - 6,97 (m, 2 H).

Ví dụ 155: 2-(*tert*-butylamino)-5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 2-(*tert*-butylamino)-5-clonicotinic

Axit 2,5-điclonicotinic (1,00g, 5,21mmol) và *tert*-butylamin (1,905g, 26,0mmol) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ  $140^\circ\text{C}$  trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng trong nước và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M. Nó được chiết 2 lần bằng EtOAc, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,474g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 1,43 (s, 9 H) 8,01 (d, 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,28 (d, 1 H) 13,43 (br. s., 1 H).

Bước 2: 2-(*tert*-butylamino)-5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(*tert*-butylamino)-5-clonicotinic (114mg, 0,5mmol), 1,1-đimetyl-propargylamin (0,053mL, 0,500mmol), EDCI (0,115g, 0,600mmol), HOBT (20,27mg, 0,150mmol) và DIPEA (0,175mL, 1,000mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch NaOH 1M-dung dịch và nước, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 77mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,73 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 5,95 (br. s., 1 H) 7,43 (d, 1 H) 7,96 (br. s., 1 H) 8,12 (d, 1 H).

Ví dụ 156: 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-5-flonicotinic

Axit 2-clo-5-flopyridin-3-carboxylic (0,3g, 1,709mmol), 3,3-đifloxyclo-butanamin hydroclorua (0,245g, 1,709mmol), đồng (10,86mg, 0,171mmol), đồng(I) bromua (0,025g, 0,171mmol) và kali cacbonat (0,472g, 3,42mmol) trong DMF(3mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (5mL) và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng dung dịch HCl 0,5M, chiết ba lần bằng EtOAc, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô để thu được 0,320g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 2,82 - 2,94 (m, 2 H) 2,95 - 3,09 (m, 2 H) 3,99 - 4,17 (m, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 8,11 (br. s., 1 H) 8,34 (d, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H).

Bước 2: 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-5-flonicotinic (0,320g, 1,300mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,137mL, 1,300mmol), EDCI (0,299g, 1,560mmol), HOBt (53mg, 0,390mmol) và DIPEA (0,679mL, 3,90mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch NaOH 1M và nước, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 44mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,74 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 2,44 - 2,62 (m, 2 H) 2,93 - 3,15 (m, 2 H) 4,21 - 4,44 (m, 1 H) 5,99 (br. s., 1 H) 7,33 (dd, 1 H) 8,09 (br. s., 1 H) 8,12 (d, 1 H).

Ví dụ 157: 5-flo-2-(4-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Etyl 5-flo-2-(4-flophenylamino)nicotinat

Etyl este của axit 2-clo-5-flonicotinic (1,00g, 4,91mmol) và 4-floanilin (1,092g, 9,82mmol) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được pha loãng bằng DCM, rửa hai lần bằng nước, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,589g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,42 (t, 3 H) 4,40 (q, 2 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H)

7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,98 (dd, 1 H) 8,24 (d, 1 H) 9,96 (br. s., 1 H).

**Bước 2: Axit 5-flo-2-(4-flophenylamino)nicotinic**

Etyl 5-flo-2-(4-flophenylamino)nicotinat (0,589g, 2,117mmol) và kali hydroxit (375mg, 6,69mmol) trong metanol (8mL) và nước (2mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Metanol được làm bay hơi, hỗn hợp này được pha loãng trong nước và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 2M. Dung dịch được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô để thu được 523mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H) 8,08 (dd, 1 H) 8,42 (d, 1 H) 10,21 (br. s., 1 H).

**Bước 3: 5-flo-2-(4-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 5-flo-2-(4-flophenylamino)nicotinic (0,523g, 2,090mmol), EDCI (0,481g, 2,508mmol), HOBt (85mg, 0,627mmol), DIPEA (1,092mL, 6,27mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,264mL, 2,508mmol) trong DCM (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,310g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,77 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 6,94 - 7,07 (m, 2 H) 7,42 (dd, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 8,18 (d, 1 H) 10,03 (br. s., 1 H).

Ví dụ 158: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(1,1,1-triflopropan-2-ylamino)nicotinamit

**Bước 1: Axit 5-flo-2-(1,1,1-triflopropan-2-ylamino)nicotinic**

Axit 2-clo-5-flopyridin-3-carboxylic (0,199mL, 1,709mmol), 1,1,1-trifloisopropylamin (0,193g, 1,709mmol), đồng (10,86mg, 0,171mmol), đồng(I) bromua (0,025g, 0,171mmol) và kali cacbonat (0,472g, 3,42mmol) trong DMF (2mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và pha loãng bằng nước (5mL), và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng cách bổ sung

dung dịch HCl 0,1M. Dung dịch này được chiết ba lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 7mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δppm 1,40 (d, 3 H) 5,20 (spt, 1 H) 8,00 (dd, 1 H) 8,22 (d, 1 H).

Bước 2: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(1,1,1-triflopropan-2-ylamino)nicotinamit

Axit 5-flo-2-(1,1,1-triflopropan-2-ylamino)nicotinic (7mg, 0,028mmol), EDCI (7,98mg, 0,042mmol), HOBt (1,875mg, 0,014mmol), DIPEA (0,015mL, 0,083mmol) and 1,1-đimetylpropargylamin (5,84 μl, 0,056mmol) trong DCM (1mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa một lần bằng nước và hai lần bằng dung dịch NaOH 1M, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 6mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,40 (d, 3 H) 1,75 (d, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 5,04 - 5,22 (m, 1 H) 5,99 (br. s., 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 8,01 (d, 1 H) 8,11 (d, 1 H).

Ví dụ 159: 4-(4-Clophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 4-(4-clophenylamino)nicotinic

Axit 4-clonicotinic (2,00g, 12,69mmol) và 4-cloanilin (1,619g, 12,69mmol) trong axetonitril (5mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được cô và pha loãng bằng nước. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng dung dịch HCl 1M. Hợp chất mong muốn được phân kết tủa và lọc bỏ và làm khô cô trong điều kiện chân không để thu được 2,73g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 7,05 (d, 1 H) 7,44 (d, 2 H) 7,59 (d, 2 H) 8,27 (d, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 11,37 (br. s., 1 H).

Bước 2: 4-(4-Clophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 4-(4-clophenylamino)nicotinic (249mg, 1,00mmol), EDCI (0,230g,

1,200mmol), HOBt (40,5mg, 0,300mmol), DIPEA (0,348mL, 2,00mmol) và 1,1-dimethylpropargylamin (0,126mL, 1,200mmol) trong DCM (10mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa hai lần bằng nước, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 53mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 7,75 (br. s., 1 H) 8,08 (d, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 10,93 (br. s., 1 H).

Ví dụ 160: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit

Bước 1: Axit 5-flo-2-(phenylamino)nicotinic

Axit 2-clo-5-flopyridin-3-carboxylic (0,331mL, 2,85mmol), anilin (0,260mL, 2,85mmol), đồng (0,018g, 0,285mmol), đồng(I) bromua (0,041g, 0,171mmol) và kali cacbonat (0,787g, 5,70mmol) trong DMF(5mL) được gia nhiệt, trong lò phản ứng vi sóng, tới 140°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và pha loãng bằng nước (5mL), và độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng cách bổ sung HCl 0,1M. Dung dịch được chiết ba lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 48mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 6,96 (t, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,36 (d, 1 H) 7,64 (d, 2 H) 7,93 - 8,07 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 10,88 (br. s., 1 H).

Bước 2: 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit

Axit 5-flo-2-(phenylamino)nicotinic (0,048g, 0,207mmol), EDCI (0,048g, 0,248mmol), HOBt (14mg, 0,103mmol), DIPEA (0,072mL, 0,413mmol) và 1,1-dimethylpropargylamin (0,026mL, 0,248mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và dung dịch NaOH 1M, làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 4,7mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H)

7,02 (tt, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,43 (dd, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H) 8,21 (d, 1 H) 10,03 (br. s., 1 H).

Ví dụ 161: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(4-(triflometyl)phenylamino)-pyrimidin-5-carboxamit

Bước 1: Axit 4-(4-(triflometyl)phenylamino)pyrimidin-5-carboxylic

Etyl 4-(4-(triflometyl)phenylamino)pyrimidin-5-carboxylat (0,133g, 0,427mmol) và kali hydroxit (0,072g, 1,282mmol) trong metanol (5mL) và nước (1mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Metanol được làm bay hơi và hỗn hợp này được pha loãng bằng nước. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng cách bổ sung HCl 0,1M và dung dịch được chiết ba lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô để thu được 119mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 7,74 (d, 2 H) 7,98 (d, 2 H) 8,85 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 10,78 (br. s., 1 H).

Bước 2: *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(4-(triflometyl)phenylamino)pyrimidin-5-carboxamit

Axit 4-(4-(triflometyl)phenylamino)pyrimidin-5-carboxylic (0,050g, 0,177mmol), EDCI (0,041g, 0,212mmol), HOBt (0,012g, 0,088mmol), DIPEA (0,062mL, 0,353mmol) và 1,1-đimetylpropargylamin (0,022mL, 0,212mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và dung dịch NaOH 1M, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 33mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,79 (s, 6 H) 2,46 (s, 1 H) 6,29 (br. s., 1 H) 7,61 (d, 2 H) 7,85 (d, 2 H) 8,57 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 10,97 (br. s., 1 H).

Ví dụ 162: 2-(*tert*-butylamino)-5-fluor-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 2-(*tert*-butylamino)-5-flonicotinic

Axit 2,5-điflonicotinic (1g, 6,29mmol) và *tert*-butylamin (6,61mL, 62,9mmol)

được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 3 giờ. Amin dư được làm bay hơi và nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,801g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 1,42 (s, 9 H) 7,89 (dd, 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,30 (d, 1 H) 13,36 (br. s., 1 H).

#### Bước 2: 2-(*tert*-butylamino)-5-fluoro-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamidit

Axit 2-(*tert*-butylamino)-5-fluoronicotinic (106mg, 0,500mmol), 1,1-đimethyl-propargylamin (0,053mL, 0,500mmol), EDCI (0,115g, 0,600mmol), HOBT (20,27mg, 0,150mmol) và DIPEA (0,174mL, 1,00mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và dung dịch NaOH 1M, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 80mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,45 (s, 9 H) 1,73 (s, 6 H) 2,40 (s, 1 H) 5,96 (br. s., 1 H) 7,26 (dd, 1 H) 7,71 (br. s., 1 H) 8,09 (d, 1 H).

#### Ví dụ 163: 2-(3,3-đifloxybutylamino)-*N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-5-fluoronicotinamidit

##### Bước 1: Metyl 2,5-đifluoronicotinat

Axit 2,5-đifluoronicotinic (5g, 31,4mmol), kali cacbonat (4,34g, 31,4mmol) và iodometan (2,349mL, 37,7mmol) trong DMF (30mL) được khuấy ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết 3 lần bằng ethyl axetat. Các pha hữu cơ thu gom được rửa 5 lần bằng nước, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô để thu được 4,4g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,98 (s, 3 H) 8,12 (td, 1 H) 8,24 (dd, 1 H).

##### Bước 2: Axit 2-(3,3-đifloxybutylamino)-5-fluoronicotinic

Metyl 2,5-đifluoronicotinat (0,15g, 0,866mmol), 3,3-đifloxybutanamin hydroclorua

(0,124g, 0,866mmol) và triethylamin (0,242mL, 1,733mmol) trong axetonitril (3mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 125°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và pha loãng bằng THF (6mL) và nước (3mL). Lithi hydroxit (0,062g, 2,60mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nó được cô, pha loãng bằng nước và rửa bằng DCM. Độ pH của pha nước tiếp đó được điều chỉnh đến 1 bằng dung dịch HCl 2M. Hợp chất mong muốn được phần kết tủa và lọc bỏ, rửa bằng nước và làm khô trong tủ sấy chân không để thu được 47mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 2,54 - 2,65 (m, 2 H) 2,93 - 3,07 (m, 2 H) 4,31 (br. s., 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,33 (d, 1 H)

Bước 3: 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-*N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-5-flo-nicotinamit

Axit 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-5-flonicotinic (47mg, 0,191mmol), EDCI (43,9mg, 0,229mmol), HOBt (7,74mg, 0,057mmol), DIPEA (0,133mL, 0,764mmol) và 3-ethylpent-1-yn-3-amin hydroclorua (42,3mg, 0,286mmol) trong DCM (6mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng nước, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 10,9mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,04 (t, 6 H) 1,77 - 1,99 (m, 2 H) 2,17 - 2,33 (m, 2 H) 2,38 - 2,61 (m, 3 H) 2,93 - 3,22 (m, 2 H) 4,14 - 4,45 (m, 1 H) 5,89 (br. s., 1 H) 7,34 (dd, 1 H) 7,95 (d, 1 H) 8,12 (d, 1 H).

Ví dụ 164: 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-5-flo-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-5-flonicotinic (0,06g, 0,244mmol), EDCI (0,056g, 0,292mmol), HOBt (9,88mg, 0,073mmol), DIPEA (0,170mL, 0,975mmol) và 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,039g, 0,292mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa hai lần bằng nước, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 46mg hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,07 (t, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 1,84 - 1,98 (m, 1 H)

2,10 - 2,21 (m, 1 H) 2,44 (s, 1 H) 2,45 - 2,59 (m, 2 H) 2,96 - 3,12 (m, 2 H) 4,23 - 4,41 (m, 1 H) 5,94 (br. s., 1 H) 7,32 (dd, 1 H) 8,04 (d, 1 H) 8,12 (d, 1 H).

Ví dụ 165: 2-(3-flo-5-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(3-flo-5-metoxypheylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,4g, 2,58mmol) và 3-flo-5-metoxyanilin (0,354mL, 3,09mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 50 phút. 0,1mL (0,873mmol) 3-flo-5-metoxyanilin được bổ sung vào và hỗn hợp này được bức xạ trong 30 phút ở nhiệt độ 120°C. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng H<sub>2</sub>O. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách chuẩn độ bằng dietyl ete để thu được 0,293g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 3,78 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,48 (dt, 1 H) 6,96 (dd, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 1 H) 7,42 (dt, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 8,48 (dd, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(3-flo-5-metoxypheylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,051g, 2,121mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa metyl 2-(3-flo-5-metoxypheylamino)nicotinat (0,293g, 1,061mmol) trong THF (4mL) và H<sub>2</sub>O (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và nó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,273g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 3,77 (s, 3 H) 6,46 (dt, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 7,04 - 7,12 (m, 1 H) 7,41 (dt, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,44 (dd, 1 H) 10,59 (br. s., 1 H) 13,66 (s, 1 H).

Bước 3: 2-(3-flo-5-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-flo-5-metoxypheylamino)nicotinic (0,050g, 0,191mmol), 1,1-

dimethylpropargylamin (0,020mL, 0,191mmol), HOBt (0,028g, 0,210mmol), EDCI (0,040g, 0,210mmol) và DIPEA (0,037mL, 0,210mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hợp chất 1,1-dimethylpropargylamin (0,010mL, 0,096mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,027g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 6,17 (br. s., 1 H) 6,29 (dt, 1 H) 6,73 (dd, 1 H) 6,95 - 7,00 (m, 1 H) 7,31 (dt, 1 H) 7,66 (dd, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 10,48 (s, 1 H).

Ví dụ 166: 2-(3-flo-5-metoxyphenylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-flo-5-metoxyphenylamino)nicotinic (0,050g, 0,191mmol), 3-amino-3-methyl-1-pentyn hydroclorua (0,025g, 0,191mmol), HOBt (0,028g, 0,210mmol), EDCI (0,040g, 0,210mmol) và DIPEA (0,070mL, 0,400mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hợp chất 3-amino-3-methyl-1-pentyn hydroclorua (0,012g, 0,096mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,030g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,85 - 1,99 (m, 1 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 6,11 (br. s., 1 H) 6,29 (dt, 1 H) 6,74 (dd, 1 H) 6,93 - 7,02 (m, 1 H) 7,30 (dt, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

Ví dụ 167: 2-(3-clo-5-metoxyphenylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(3-clo-5-metoxyphenylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,4g, 2,58mmol) và 3-clo-5-metoxyanilin (0,488g, 3,09mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 50 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng  $\text{H}_2\text{O}$ . Pha

hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách chuẩn độ bằng diethyl ete để thu được 0,451g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 3,78 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,68 (t, 1 H) 6,97 (dd, 1 H) 7,24 (t, 1 H) 7,59 (t, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 8,48 (dd, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

#### Bước 2: Axit 2-(3-clo-5-metoxypheylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,074g, 3,08mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa methyl 2-(3-clo-5-metoxypheylamino)nicotinat (0,451g, 1,541mmol) trong THF (6mL) và  $\text{H}_2\text{O}$  (3mL) ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và nó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,421g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 3,78 (s, 3 H) 6,67 (t, 1 H) 6,94 (dd, 1 H) 7,25 (t, 1 H) 7,56 (t, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,45 (dd, 1 H) 10,56 (s, 1 H).

#### Bước 3: 2-(3-clo-5-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-clo-5-metoxypheylamino)nicotinic (0,050g, 0,179mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,019mL, 0,179mmol), HOBt (0,027g, 0,197mmol), EDCI (0,038g, 0,197mmol) và DIPEA (0,066mL, 0,377mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hợp chất 1,1-dimetylpropargylamin (0,010mL, 0,096mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,025g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 6,17 (br. s., 1 H) 6,50 - 6,59 (m, 1 H) 6,73 (dd, 1 H) 7,21 (t, 1 H) 7,45 (t, 1 H) 7,66 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

Ví dụ 168: 2-(3-clo-5-metoxypheylamino)-*N*-(3-metylpen-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-clo-5-metoxypheylamino)nicotinic (0,050g, 0,179mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,024g, 0,179mmol), HOBt (0,027g, 0,197mmol), EDCI (0,038g, 0,197mmol) và DIPEA (0,066mL, 0,377mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. 0,012 g (0,090mmol) 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,037g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,85 - 2,00 (m, 1 H) 2,12 - 2,25 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 6,11 (s, 1 H) 6,48 - 6,59 (m, 1 H) 6,74 (dd, 1 H) 7,21 (t, 1 H) 7,44 (t, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

Ví dụ 169: 2-(2-flo-3-metoxypheylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(2-flo-3-metoxypheylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,4g, 2,58mmol) và 2-flo-3-metoxyanilin (0,340mL, 2,84mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ  $120^\circ\text{C}$  trong 45 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng  $\text{H}_2\text{O}$ . Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,633g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,91 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 6,68 (td, 1 H) 6,76 (dd, 1 H) 7,05 (td, 1 H) 8,08 (ddd, 1 H) 8,26 (dd, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 10,30 (br. s., 1 H).

Bước 2: Axit 2-(2-flo-3-metoxypheylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,110g, 4,58mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa metyl 2-(2-flo-3-metoxypheylamino)nicotinat (0,633g, 2,291mmol) trong THF (6mL) và  $\text{H}_2\text{O}$  (3mL) ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ . Trước tiên, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ  $40^\circ\text{C}$  trong 2 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và nó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được

0,495g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 3,85 (s, 3 H) 6,84 (td, 1 H) 6,93 (dd, 1 H) 7,09 (td, 1 H) 8,13 (ddd, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 8,42 (dd, 1 H) 10,62 (br. s., 1 H) 12,48 - 15,12 (m, 1 H).

**Bước 3: 2-(2-flo-3-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 2-(2-flo-3-metoxypheylamino)nicotinic (0,050g, 0,191mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,020mL, 0,191mmol), HOBt (0,028g, 0,210mmol), EDCI (0,040g, 0,210mmol) và DIPEA (0,037mL, 0,210mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Vào buổi sáng, Hợp chất 1,1-đimetylpropargylamin (0,010mL, 0,096mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,023g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,78 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 6,16 (br. s., 1 H) 6,67 (td, 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 7,02 (td, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 7,86 (ddd, 1 H) 8,31 (dd, 1 H) 10,23 (br. s., 1 H).

**Ví dụ 170: 2-(2-flo-3-metoxypheylamino)-*N*-(3-metylpen-1-yn-3-yl)nicotinamit**

Axit 2-(2-flo-3-metoxypheylamino)nicotinic (0,050g, 0,191mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,025g, 0,191mmol), HOBt (0,028g, 0,210mmol), EDCI (0,040g, 0,210mmol) và DIPEA (0,070mL, 0,400mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Vào buổi sáng, 0,013 g (0,096mmol) 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua và 0,035mL (0,200mmol) DIPEA được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,033g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,07 (t, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 1,93 (dq, 1 H) 2,15 - 2,32 (m, 1 H) 2,43 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 6,11 (br. s., 1 H) 6,66 (td, 1 H) 6,73 (dd, 1 H)

7,02 (td, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 7,88 (ddd, 1 H) 8,31 (dd, 1 H) 10,21 (br. s., 1 H).

Ví dụ 171: 5-flo-2-(4-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 5-flo-2-(4-flophenylamino)nicotinic (0,050g, 0,200mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,029g, 0,220mmol), HOBt (0,030g, 0,220mmol), EDCI (0,042g, 0,220mmol) và DIPEA (0,073mL, 0,420mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,034g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,88 - 2,01 (m, 1 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 6,04 (br. s., 1 H) 6,92 - 7,09 (m, 2 H) 7,42 (dd, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 8,18 (d, 1 H) 9,99 (s, 1 H).

Ví dụ 172: 5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit

Axit 5-flo-2-(phenylamino)nicotinic (0,050g, 0,215mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,032g, 0,237mmol), HOBt (0,032g, 0,237mmol), EDCI (0,045g, 0,237mmol) và DIPEA (0,079mL, 0,452mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,034g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,08 (t, 3 H) 1,74 (s, 3 H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H) 2,12 - 2,27 (m, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 6,05 (br. s., 1 H) 7,02 (tt, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,42 (dd, 1 H) 7,60 (dd, 2 H) 8,21 (d, 1 H) 9,99 (s, 1 H).

Ví dụ 173: 2-(2,4-điflophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(2,4-điflophenylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,4g, 2,58mmol) và 2,4-đifloanilin (0,310mL, 3,09mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở 130°C trong 20 phút. Một vài

lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng H<sub>2</sub>O. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,554g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,95 (s, 3 H) 6,76 (dd, 1 H) 6,84 - 6,95 (m, 2 H) 8,26 (dd, 1 H) 8,34 - 8,46 (m, 2 H) 10,19 (br. s., 1 H).

#### Bước 2: Axit 2-(2,4-điflophenylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,100g, 4,19mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa methyl 2-(2,4-điflophenylamino)nicotinat (0,554g, 2,097mmol) trong THF (6mL) và H<sub>2</sub>O (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,455g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 6,92 (dd, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 1 H) 7,34 (ddd, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 8,46 (td, 1 H) 10,47 (s, 1 H) 13,69 (br. s., 1 H).

#### Bước 3: 2-(2,4-điflophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(2,4-điflophenylamino)nicotinic (0,050g, 0,200mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,023mL, 0,220mmol), HOBt (0,030g, 0,220mmol), EDCI (0,042g, 0,220mmol) và DIPEA (0,038mL, 0,220mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,017g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,78 (s, 6 H) 2,43 (s, 1 H) 6,16 (br. s., 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 6,80 - 6,94 (m, 2 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,13 - 8,23 (m, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 10,23 (br. s., 1 H).

#### Ví dụ 174: 2-(2,4-điflophenylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(2,4-điflophenylamino)nicotinic (0,050g, 0,200mmol), 3-amino-3-metyl-1-

pentyn hydroclorua (0,029g, 0,220mmol), HOBt (0,030g, 0,220mmol), EDCI (0,042g, 0,220mmol) và DIPEA (0,073mL, 0,420mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,025g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,08 (t, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 1,94 (dq, 1 H) 2,17 - 2,31 (m, 1 H) 2,44 (s, 1 H) 6,12 (br. s., 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 6,81 - 6,93 (m, 2 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 10,20 (br. s., 1 H).

Ví dụ 175: 5-flo-2-(3-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 5-flo-2-(3-flophenylamino)nicotinat

Metyl 2,5-điflonicotinat (1,0g, 5,78mmol) và 3-floanilin (0,555mL, 5,78mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ  $150^\circ\text{C}$  trong 1 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng  $\text{H}_2\text{O}$ . Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,180g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,96 (s, 3 H) 6,67 - 6,81 (m, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 2 H) 7,64 - 7,81 (m, 1 H) 8,00 (dd, 1 H) 8,31 (d, 1 H) 10,16 (br. s., 1 H).

Bước 2: Axit 5-flo-2-(3-flophenylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,033g, 1,362mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa metyl 5-flo-2-(3-flophenylamino)nicotinat (0,18g, 0,681mmol) trong THF (4mL) và  $\text{H}_2\text{O}$  (2mL) ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và nó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,159g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 6,82 (dddd, 1 H) 7,23 - 7,39 (m, 2 H) 7,86

(dt, 1 H) 8,12 (dd, 1 H) 8,50 (d, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

**Bước 3: 5-flo-2-(3-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 5-flo-2-(3-flophenylamino)nicotinic (0,040g, 0,160mmol), 1,1-dimethylpropargylamin (0,019mL, 0,176mmol), HOBt (0,024g, 0,176mmol), EDCI (0,034g, 0,176mmol) và DIPEA (0,031mL, 0,176mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,018g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,77 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 6,11 (br. s., 1 H) 6,65 - 6,74 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,45 (dd, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 1 H) 8,24 (d, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

**Ví dụ 176: 5-flo-2-(3-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit**

Axit 5-flo-2-(3-flophenylamino)nicotinic (0,050g, 0,200mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,029g, 0,220mmol), HOBt (0,030g, 0,220mmol), EDCI (0,042g, 0,220mmol) và DIPEA (0,073mL, 0,420mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,027g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,93 (dq, 1 H) 2,11 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 6,06 (br. s., 1 H) 6,64 - 6,74 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,44 (dd, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1 H) 8,24 (d, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

**Ví dụ 177: 5-clo-2-(3,3-đifloxylobutylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit**

Axit 5-clo-2-(3,3-đifloxylobutylamino)nicotinic (0,05g, 0,190mmol), 3-mino-3-metyl-1-pentyn, HCl (0,031g, 0,228mmol), HOBt (0,008g, 0,06mmol), EDCI (0,044g,

0,228mmol) và DIPEA (0,066mL, 0,381mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch NaOH 1M và nước, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,055g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,07 (t, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 1,91 (m, 1 H) 2,08 - 2,23 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 2,46 - 2,61 (m, 2 H) 2,91 - 3,15 (m, 2 H) 4,24 - 4,44 (m, 1 H) 5,97 (br. s., 1 H) 7,50 (d, 1 H) 8,16 (d, 1 H) 8,24 (d, 1 H).

Ví dụ 178: 2-(3-xyanophenylamino)-5-flo-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-xyanophenylamino)-5-flonicotinic (0,025g, 0,097mmol), 3-amino-3-methyl-1-pentyn hydroclorua (0,014g, 0,107mmol), HOBt (0,014g, 0,107mmol), EDCI (0,020g, 0,107mmol) và DIPEA (0,036mL, 0,204mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,009g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 2,47 (s, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 1 H) 7,37 (t, 1 H) 7,47 (dd, 1 H) 7,67 (ddd, 1 H) 8,20 - 8,31 (m, 2 H) 10,42 (s, 1 H).

Ví dụ 179: 2-(2-flo-5-metoxypheylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(2-flo-5-metoxypheylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol) và 2-flo-5-metoxyanilin (0,278mL, 2,321mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở  $130^\circ\text{C}$  trong 20 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng  $\text{H}_2\text{O}$ . Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách chuẩn độ bằng dietyl ete để thu được 0,324g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,82 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 6,49 (dt, 1 H) 6,78 (dd, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 8,42 (dd, 1 H) 10,42 (br. s., 1 H).

Bước 2: Axit 2-(2-flo-5-metoxypheylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,056g, 2,346mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa methyl 2-(2-flo-5-metoxypheylamino)nicotinat (0,324g, 1,173mmol) trong THF (4mL) và H<sub>2</sub>O (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Trước tiên, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ 40°C trong 1,5 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và nó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,290g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 3,75 (s, 3 H) 6,56 (dt, 1 H) 6,95 (dd, 1 H) 7,18 (dd, 1 H) 8,25 - 8,35 (m, 2 H) 8,46 (dd, 1 H) 10,76 (br. s., 1 H).

Bước 3: 2-(2-flo-5-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(2-flo-5-metoxypheylamino)nicotinic (0,050g, 0,191mmol), 1,1-dimetylpropargylamin (0,022mL, 0,210mmol), HOBt (0,028g, 0,210mmol), EDCI (0,040g, 0,210mmol) và DIPEA (0,037mL, 0,210mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,020g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,78 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 6,16 (br. s., 1 H) 6,47 (dt, 1 H) 6,74 (dd, 1 H) 7,00 (dd, 1 H) 7,68 (dd, 1 H) 8,11 (dd, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 10,39 (br. s., 1 H).

Ví dụ 180: 2-(2-flo-5-metoxypheylamino)-*N*-(3-metylpen-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(2-flo-5-metoxypheylamino)nicotinic (0,050g, 0,191mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,028g, 0,210mmol), HOBt (0,028g, 0,210mmol), EDCI (0,040g, 0,210mmol) và DIPEA (0,070mL, 0,400mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và

làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,021g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,07 (t, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 1,83 - 1,99 (m, 1 H) 2,14 - 2,33 (m, 1 H) 2,43 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 6,12 (br. s., 1 H) 6,47 (dt, 1 H) 6,74 (dd, 1 H) 7,00 (dd, 1 H) 7,68 (dd, 1 H) 8,12 (dd, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 10,36 (br. s., 1 H).

Ví dụ 181: 2-(3-xyano-4-flophenylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(3-xyano-4-flophenylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol) và 3-xyano-4-floanilin (0,253mL, 2,321mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 80 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng  $\text{H}_2\text{O}$ . Pha hữu cơ được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi để thu được 0,461g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 3,96 (s, 3 H) 6,84 (dd, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H) 7,73 (ddd, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 8,41 (dd, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(3-xyano-4-flophenylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,081g, 3,40mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa metyl 2-(3-xyano-4-flophenylamino)nicotinat (0,461g, 1,700mmol) trong THF (6mL) và  $\text{H}_2\text{O}$  (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3,5 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M. Phần kết tủa thu được được lọc, rửa bằng lượng nhỏ  $\text{H}_2\text{O}$  và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được 0,365g hợp chất mong muốn.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 6,96 (dd, 1 H) 7,48 (t, 1 H) 7,99 (ddd, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 8,38 (dd, 1 H) 8,43 (dd, 1 H) 10,52 (s, 1 H) 13,80 (br. s, 1 H).

Bước 3: 2-(3-xyano-4-flophenylamino)-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-xyano-4-flophenylamino)nicotinic (0,100g, 0,389mmol), 1,1-đimetyl-propargylamin (0,045mL, 0,428mmol), HOBt (0,058g, 0,428mmol), EDCI (0,082g,

0,428mmol) và DIPEA (0,074mL, 0,428mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,068g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,78 (s, 6 H) 2,45 (s, 1 H) 6,21 (br. s., 1 H) 6,80 (dd, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 8,32 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,68 (s, 1 H).

Ví dụ 182: 2-(3-xyano-4-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-xyano-4-flophenylamino)nicotinic (0,100g, 0,389mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,052g, 0,389mmol), HOBt (0,058g, 0,428mmol), EDCI (0,082g, 0,428mmol) và DIPEA (0,142mL, 0,816mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,069g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,11 (t, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 2,15 - 2,27 (m, 1 H) 2,47 (s, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 6,81 (dd, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 8,32 (dd, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,64 (s, 1 H).

Ví dụ 183: 2-(3-xyano-5-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(3-xyano-5-flophenylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol) và 3-amino-5-flobenzonitril (0,316g, 2,321mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 60 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng H<sub>2</sub>O. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,155g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,96 (s, 3 H) 6,88 (dd, 1 H) 6,99 (ddd, 1 H)

7,86 - 7,98 (m, 2 H) 8,30 (dd, 1 H) 8,45 (dd, 1 H) 10,55 (s, 1 H)

**Bước 2: Axit 2-(3-xyano-5-flophenylamino)nicotinic**

Lithi hydroxit (0,027g, 1,143mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa methyl 2-(3-xyano-5-flophenylamino)nicotinat (0,155g, 0,571mmol) trong THF (6mL) và H<sub>2</sub>O (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và nó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,137g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 7,02 (dd, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 8,07 (t, 1 H) 8,15 (dt, 1 H) 8,31 (dd, 1 H) 8,49 (dd, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

**Bước 3: 2-(3-xyano-5-flophenylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit**

Axit 2-(3-xyano-5-flophenylamino)nicotinic (0,137g, 0,533mmol), 1,1-đimethyl-propargylamin (0,062mL, 0,586mmol), HOBt (0,079g, 0,586mmol), EDCI (0,112g, 0,586mmol) và DIPEA (0,102mL, 0,586mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,115g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,78 (s, 6 H) 2,45 (s, 1 H) 6,22 (br. s., 1 H) 6,84 (dd, 1 H) 6,95 (ddd, 1 H) 7,72 (dd, 1 H) 7,85 (dt, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 10,89 (s, 1 H).

**Ví dụ 184: 2-(3-flophenylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit**

Axit 2-(3-flophenylamino)nicotinic (0,200g, 0,861mmol), 3-amino-3-methyl-1-pentyn hydroclorua (0,127g, 0,947mmol), HOBt (0,128g, 0,947mmol), EDCI (0,182g, 0,947mmol) và DIPEA (0,315mL, 1,809mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 h. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng

dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,165g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,93 (dq, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 6,11 (br. s., 1 H) 6,64 - 6,79 (m, 2 H) 7,18 - 7,29 (m, 2 H) 7,67 (dd, 1 H) 7,73 - 7,81 (m, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

Ví dụ 185: 2-(2-flophenylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(2-flophenylamino)nicotinic (0,200g, 0,861mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,127g, 0,947mmol), HOBt (0,128g, 0,947mmol), EDCI (0,182g, 0,947mmol) và DIPEA (0,315mL, 1,809mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,140g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,08 (t, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 1,94 (dq, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 2,44 (s, 1 H) 6,11 (br. s., 1 H) 6,73 (dd, 1 H) 6,89 - 7,02 (m, 1 H) 7,05 - 7,17 (m, 2 H) 7,68 (dd, 1 H) 8,28 - 8,41 (m, 2 H) 10,30 (br. s., 1 H).

Ví dụ 186: 2-(3,5-điflophenylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(3,5-điflophenylamino)nicotinic (0,100g, 0,400mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,053g, 0,400mmol), HOBt (0,059g, 0,440mmol), EDCI (0,084g, 0,440mmol) và DIPEA (0,146mL, 0,839mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,064g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,93 (dq, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 6,13 (br. s., 1 H) 6,43 (tt, 1 H) 6,79 (dd, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,69 (dd, 1 H) 8,37 (dd, 1 H) 10,62 (s, 1 H).

Ví dụ 187: 2-(3-cyano-5-flophenylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-cyano-5-flophenylamino)nicotinic (0,050g, 0,194mmol), 3-amino-3-methyl-1-pentyn hydroclorua (0,026g, 0,194mmol), HOBt (0,029g, 0,214mmol), EDCI (0,041g, 0,214mmol) và DIPEA (0,071mL, 0,408mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,032g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,09 (t, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 1,88 - 2,02 (m, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 6,85 (dd, 1 H) 6,91 - 6,99 (m, 1 H) 7,72 (dd, 1 H) 7,85 (dt, 1 H) 7,92 (t, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 10,86 (s, 1 H).

Ví dụ 188: 2-(2-clo-5-metoxyphephenylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Axit 2-(2-clo-5-metoxyphephenylamino)nicotinic

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol), 6-clo-m-anisidin hydroclorua (0,610g, 3,87mmol) và trietylamin (0,539mL, 3,87mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở 130°C trong 80 phút. 0,539mL (3,87mmol) trietylamin được bổ sung vào và hỗn hợp được bức xạ bổ sung 60 phút ở 130°C. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng H<sub>2</sub>O. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được hỗn hợp chứa mong muốn sản phẩm và metyl este của nó (97 mg). Lithi hydroxit (0,013g, 0,553mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này trong THF (4mL) và H<sub>2</sub>O (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, THF được làm bay hơi. Một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và nó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,067g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 3,77 (s, 3 H) 6,64 (dd, 1 H) 6,98 (dd, 1 H) 7,40 (d, 1 H) 8,31 (dd, 1 H) 8,41 - 8,54 (m, 2 H) 10,87 (s, 1 H).

Bước 2: 2-(2-clo-5-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(2-clo-5-metoxypheylamino)nicotinic (0,034g, 0,122mmol), 1,1-đimetylpropargylamin (0,013mL, 0,122mmol), HOBt (0,018g, 0,134mmol), EDCI (0,026g, 0,134mmol) và DIPEA (0,045mL, 0,256mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hợp chất 1,1-đimetylpropargylamin (0,013mL, 0,122mmol) và DIPEA (0,022mL, 0,128mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,009g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,79 (s, 6 H) 2,42 (s, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 6,15 (br. s., 1 H) 6,52 (dd, 1 H) 6,77 (dd, 1 H) 7,29 (m, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 8,24 (d, 1 H) 8,35 (dd, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

Ví dụ 189: 2-(2-clo-5-metoxypheylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(2-clo-5-metoxypheylamino)nicotinic (0,034g, 0,122mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,016g, 0,122mmol), HOBt (0,018g, 0,134mmol), EDCI (0,026g, 0,134mmol) và DIPEA (0,045mL, 0,256mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,018g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1,07 (t, 3 H) 1,78 (s, 3 H) 1,93 (dq, 1 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 2,43 (s, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 6,10 (br. s., 1 H) 6,51 (dd, 1 H) 6,77 (dd, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,70 (dd, 1 H) 8,24 (d, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

Ví dụ 190: *N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-2-(phenylamino)nicotinamit

Axit 2-(phenylamino)nicotinic (0,100g, 0,467mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,062g, 0,467mmol), HOBt (0,069g, 0,513mmol), EDCI (0,098g, 0,513mmol) và DIPEA (0,171mL, 0,980mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ

phòng trong 5 giờ. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,051g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,93 (dq, 1 H) 2,13 - 2,27 (m, 1 H) 2,44 (s, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 6,68 (dd, 1 H) 7,02 (tt, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,57 - 7,71 (m, 3 H) 8,31 (dd, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

Ví dụ 191: 2-(4,4-đifloxylohexylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(4,4-đifloxylohexylamino)nicotinic (0,100g, 0,390mmol), 3-amino-3-methyl-1-pentyn hydroclorua (0,057g, 0,429mmol), HOBt (0,058g, 0,429mmol), EDCI (0,082g, 0,429mmol) và DIPEA (0,143mL, 0,820mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,082g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,06 (t, 3 H) 1,60 - 1,79 (m, 5 H) 1,79 - 2,03 (m, 3 H) 2,03 - 2,27 (m, 5 H) 2,42 (s, 1 H) 4,05 - 4,24 (m, 1 H) 5,98 (br. s., 1 H) 6,48 (dd, 1 H) 7,45 - 7,61 (m, 1 H) 8,06 (d, 1 H) 8,20 (dd, 1 H).

Ví dụ 192: 2-(3-clo-4-metoxypheylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(3-clo-4-metoxypheylamino)nicotinic (0,150g, 0,538mmol), 3-amino-3-methyl-1-pentyn hydroclorua (0,072g, 0,538mmol), HOBt (0,080g, 0,592mmol), EDCI (0,113g, 0,592mmol) và DIPEA (0,197mL, 1,130mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 h. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,084g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 6,10 (br. s., 1 H) 6,67 (dd, 1 H) 6,89 (d, 1 H)

H) 7,43 (dd, 1 H) 7,64 (dd, 1 H) 7,80 (d, 1 H) 8,29 (dd, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Ví dụ 193: 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol) và 4-flo-3-metoxyanilin (0,273g, 1,934mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng H<sub>2</sub>O. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,442g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,91 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,72 (dd, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 7,14 (ddd, 1 H) 7,46 (dd, 1 H) 8,24 (dd, 1 H) 8,36 (dd, 1 H) 10,10 (br. s., 1 H).

Bước 2: Axit 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,073g, 3,06mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa metyl 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)nicotinat (0,422g, 1,528mmol) trong THF (6mL) và H<sub>2</sub>O (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,312g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 3,85 (s, 3 H) 6,86 (dd, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 7,27 (ddd, 1 H) 7,54 (dd, 1 H) 8,24 (dd, 1 H) 8,37 (dd, 1 H) 10,52 (br. s., 1 H).

Bước 3: 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)nicotinic (0,100g, 0,381mmol), 1,1-đimetyl-propargylamin (0,040mL, 0,381mmol), HOBt (0,057g, 0,419mmol), EDCI (0,080g, 0,419mmol) và DIPEA (0,073mL, 0,419mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,062g

hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 6,15 (br. s., 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 6,94 - 7,08 (m, 1 H) 7,19 (ddd, 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 7,65 (dd, 1 H) 8,30 (dd, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

Ví dụ 194: 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(4-flo-3-metoxypheylamino)nicotinic (0,100g, 0,381mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,051g, 0,381mmol), HOBt (0,057g, 0,419mmol), EDCI (0,080g, 0,419mmol) và DIPEA (0,139mL, 0,801mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,080g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,86 - 2,02 (m, 1 H) 2,11 - 2,26 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 6,11 (br. s., 1 H) 6,69 (dd, 1 H) 7,01 (dd, 1 H) 7,18 (ddd, 1 H) 7,36 (dd, 1 H) 7,66 (dd, 1 H) 8,30 (dd, 1 H) 10,28 (s, 1 H).

Ví dụ 195: 2-(3,4-điflophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(3,4-điflophenylamino)nicotinic (0,100g, 0,400mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,053g, 0,400mmol), HOBt (0,059g, 0,440mmol), EDCI (0,084g, 0,440mmol) và DIPEA (0,146mL, 0,839mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 0,083g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,93 (dq, 1 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 6,12 (br. s., 1 H) 6,73 (dd, 1 H) 7,07 (dt, 1 H) 7,18 (dddd, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 7,86 (ddd, 1 H) 8,32 (dd, 1 H) 10,42 (s, 1 H).

Ví dụ 196: 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Bước 1: Metyl 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)nicotinat

Metyl este của axit 2-flonicotinic (0,3g, 1,934mmol) và 4-clo-3-metoxyanilin (0,305g, 1,934mmol) được gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 20 phút. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa hai lần bằng H<sub>2</sub>O. Pha hữu cơ được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,464g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3,93 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,75 (dd, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,27 - 7,30 (m, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 8,25 (dd, 1 H) 8,39 (dd, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

Bước 2: Axit 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)nicotinic

Lithi hydroxit (0,076g, 3,17mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa metyl 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)nicotinat (0,464g, 1,585mmol) trong THF (6mL) và H<sub>2</sub>O (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng vào cuối tuần. THF được làm bay hơi, một vài lượng nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết một lần bằng DCM. Độ pH của pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 2M và nó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ thu gom được làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi để thu được 0,390g hợp chất mong muốn.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 3,87 (s, 3 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,59 (d, 1 H) 8,27 (dd, 1 H) 8,42 (dd, 1 H) 10,51 (s, 1 H) 13,65 (br. s., 1 H).

Bước 3: 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit

Axit 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)nicotinic (0,070g, 0,251mmol), 1,1-đimetyl-propargylamin (0,026mL, 0,251mmol), HOBt (0,037g, 0,276mmol), EDCI (0,053g, 0,276mmol) và DIPEA (0,092mL, 0,527mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,049g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,44 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 6,16 (br. s., 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 7,26 - 7,28 (m, 2 H) 7,41 (d, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 10,46 (s, 1 H).

Ví dụ 197: 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(4-clo-3-metoxypheylamino)nicotinic (0,070g, 0,251mmol), 3-amino-3-metyl-1-pentyn hydroclorua (0,034g, 0,251mmol), HOBt (0,037g, 0,276mmol), EDCI (0,053g, 0,276mmol) và DIPEA (0,092mL, 0,527mmol) trong DCM (5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một vài lượng DCM được bổ sung vào và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch natri carbonat 1M, làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 0,080g hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,86 - 2,00 (m, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 2,46 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 6,11 (s, 1 H) 6,72 (dd, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 7,41 (t, 1 H) 7,67 (dd, 1 H) 8,33 (dd, 1 H) 10,42 (s, 1 H)

Ví dụ 198: 2-(4-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit

Axit 2-(4-flophenylamino)nicotinic (400mg, 1,723mmol) được hoà tan trong DCM (15mL). EDCI (396mg, 2,067mmol), HOBt (69,8mg, 0,517mmol), DIPEA (1,200mL, 6,89mmol) và 3-amino-3-metyl-1-pentyn HCL (276mg, 2,067mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô và làm bay hơi đến khô, tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để thu được 255mg hợp chất mong muốn.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1,09 (t, 3 H) 1,75 (s, 3 H) 1,93 (m, 1 H) 2,10 - 2,27 (m, 1 H) 2,45 (s, 1 H) 6,10 (br. s., 1 H) 6,68 (dd, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 2 H) 7,59 (dd, 2 H) 7,65 (dd, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

Như nêu trên, hợp chất có công thức I có hoạt dược lý nổi bật, tức là có hoạt tính kháng thụ thể TRPA1. Hoạt tính này được kiểm chứng bằng thử nghiệm dược lý dưới đây.

Thử nghiệm 1: Xác định hoạt tính thụ thể TRPA1 *in vitro*

Các hợp chất theo sáng chế được sàng lọc về hoạt tính kháng thụ thể TRPA1 theo quy trình được mô tả trong Wei et. al., *Anesthesiology* 111 (2009) 147-154. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Hoạt tính kháng thụ thể TRPA1 *in vitro*.

| Hợp chất theo ví dụ | IC <sub>50</sub> (μM) | Hợp chất theo ví dụ | IC <sub>50</sub> (μM) | Hợp chất theo ví dụ | IC <sub>50</sub> (μM) | Hợp chất theo ví dụ | IC <sub>50</sub> (μM) |
|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| 1                   | 1,9                   | 51                  | 2,2                   | 101                 | 11,9                  | 151                 | 0,5                   |
| 2                   | 0,3                   | 52                  | 1,2                   | 102                 | 0,3                   | 152                 | 2,4                   |
| 3                   | 1,1                   | 53                  | 1,9                   | 103                 | 1,8                   | 153                 | 10,4                  |
| 4                   | 4,7                   | 54                  | 1,2                   | 104                 | 1,7                   | 154                 | 7,1                   |
| 5                   | 5,1                   | 55                  | 1,7                   | 105                 | 0,7                   | 155                 | 0,8                   |
| 6                   | 11,8                  | 56                  | 1,6                   | 106                 | 1,3                   | 156                 | 1,6                   |
| 7                   | 2,9                   | 57                  | 4,7                   | 107                 | 3,7                   | 157                 | 0,7                   |
| 8                   | 13,0                  | 58                  | 1,1                   | 108                 | 5,0                   | 158                 | 4,0                   |
| 9                   | 11,2                  | 59                  | 2,3                   | 109                 | 5,1                   | 159                 | 11,4                  |
| 10                  | 1,5                   | 60                  | 1,8                   | 110                 | 12,0                  | 160                 | 1,4                   |
| 11                  | 3,7                   | 61                  | 0,8                   | 111                 | 2,4                   | 161                 | 1,3                   |
| 12                  | 0,5                   | 62                  | 0,4                   | 112                 | 3,4                   | 162                 | 3,7                   |
| 13                  | 0,8                   | 63                  | 3,1                   | 113                 | 7,2                   | 163                 | 0,1                   |
| 14                  | 1,2                   | 64                  | 1,5                   | 114                 | 4,3                   | 164                 | 0,1                   |
| 15                  | 3,0                   | 65                  | 4,9                   | 115                 | 4,8                   | 165                 | 4,0                   |
| 16                  | 10,8                  | 66                  | 0,9                   | 116                 | 1,6                   | 166                 | 0,6                   |
| 17                  | 1,2                   | 67                  | 5,5                   | 117                 | 2,3                   | 167                 | 3,2                   |
| 18                  | 0,3                   | 68                  | 1,1                   | 118                 | 12,9                  | 168                 | 0,8                   |
| 19                  | 0,5                   | 69                  | 0,3                   | 119                 | 18,7                  | 169                 | 34,8                  |
| 20                  | 1,4                   | 70                  | 0,7                   | 120                 | 8,3                   | 170                 | 4,9                   |
| 21                  | 5,2                   | 71                  | 0,7                   | 121                 | 1,1                   | 171                 | 0,3                   |
| 22                  | 7,2                   | 72                  | 0,5                   | 122                 | 4,8                   | 172                 | 0,3                   |
| 23                  | 0,1                   | 73                  | 2,2                   | 123                 | 3,8                   | 173                 | 1,9                   |
| 24                  | 1,3                   | 74                  | 7,0                   | 124                 | 0,5                   | 174                 | 0,4                   |
| 25                  | 3,0                   | 75                  | 0,7                   | 125                 | 4,6                   | 175                 | 0,9                   |
| 26                  | 3,3                   | 76                  | 4,7                   | 126                 | 8,0                   | 176                 | 0,3                   |
| 27                  | 0,7                   | 77                  | 0,9                   | 127                 | 4,4                   | 177                 | 0,3                   |
| 28                  | 1,2                   | 78                  | 0,8                   | 128                 | 1,1                   | 178                 | 0,9                   |
| 29                  | 0,4                   | 79                  | 1,8                   | 129                 | 0,7                   | 179                 | 10,8                  |
| 30                  | 0,3                   | 80                  | 1,3                   | 130                 | 2,1                   | 180                 | 1,4                   |

| Hợp chất theo ví dụ | IC <sub>50</sub> (μM) | Hợp chất theo ví dụ | IC <sub>50</sub> (μM) | Hợp chất theo ví dụ | IC <sub>50</sub> (μM) | Hợp chất theo ví dụ | IC <sub>50</sub> (μM) |
|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| 31                  | 2,6                   | 81                  | 1,3                   | 131                 | 1,4                   | 181                 | 2,7                   |
| 32                  | 3,8                   | 82                  | 5,4                   | 132                 | 13,8                  | 182                 | 0,5                   |
| 33                  | 3,0                   | 83                  | 2,9                   | 133                 | 5,9                   | 183                 | 1,4                   |
| 34                  | 0,5                   | 84                  | 7,5                   | 134                 | 4,3                   | 184                 | 0,2                   |
| 35                  | 0,5                   | 85                  | 13,2                  | 135                 | 5,0                   | 185                 | 0,5                   |
| 36                  | 4,2                   | 86                  | 2,2                   | 136                 | 8,7                   | 186                 | 0,2                   |
| 37                  | 3,2                   | 87                  | 0,6                   | 137                 | 9,9                   | 187                 | 0,4                   |
| 38                  | 2,5                   | 88                  | 14,2                  | 138                 | 12,0                  | 188                 | 16,7                  |
| 39                  | 0,6                   | 89                  | 8,6                   | 139                 | 0,3                   | 189                 | 3,0                   |
| 40                  | 2,9                   | 90                  | 4,8                   | 140                 | 5,5                   | 190                 | 0,4                   |
| 41                  | 0,5                   | 91                  | 7,0                   | 141                 | 0,3                   | 191                 | 0,6                   |
| 42                  | 0,5                   | 92                  | 12,3                  | 142                 | 5,8                   | 192                 | 0,7                   |
| 43                  | 1,0                   | 93                  | 11,4                  | 143                 | 3,8                   | 193                 | 11,1                  |
| 44                  | 1,3                   | 94                  | 1,8                   | 144                 | 2,6                   | 194                 | 1,6                   |
| 45                  | 2,0                   | 95                  | 5,6                   | 145                 | 3,3                   | 195                 | 0,1                   |
| 46                  | 0,5                   | 96                  | 3,7                   | 146                 | 5,9                   | 196                 | 3,2                   |
| 47                  | 0,5                   | 97                  | 14,0                  | 147                 | 5,2                   | 197                 | 0,7                   |
| 48                  | 5,7                   | 98                  | 5,3                   | 148                 | 14,9                  | 198                 | 0,2                   |
| 49                  | 1,1                   | 99                  | 0,8                   | 149                 | 0,5                   |                     |                       |
| 50                  | 5,8                   | 100                 | 6,6                   | 150                 | 1,9                   |                     |                       |

Hoạt tính *in vivo* của hợp chất có công thức I có thể được kiểm chứng bằng cách xác định loạn cảm đau cơ học gây ra bởi tá dược bổ trợ Freund hoàn chỉnh (Complete Freund's adjuvant - CFA) ở chuột bằng cách sử dụng thử nghiệm trên lông von Frey (von Frey test).

Tính siêu nhạy cơ học gây ra bởi tá dược bổ trợ Freund hoàn chỉnh (CFA) ở chuột (da Costa et. al., *Pain*, 2010, vol.148, 431-437; Petrus et. al., *Molecular Pain*, 2007, vol.3, 40) được đo bằng cách sử dụng lông von Frey với lượng nằm trong khoảng từ 0,07 g đến 26 g. 50% ngưỡng đáp ứng (g) để kích thích xúc giác bằng ánh sáng được xác định bằng cách sử dụng mô hình lên và xuống (Dixon, *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1980, vol.20, 441-462; Chaplan et. al., *Journal of Neuroscience Methods*, 1994, vol.53, 55-63). Ngưỡng cảm thụ đau cơ học được xác định trước khi dùng chất (ngưỡng ở mức cơ bản, ngày 0), 2 ngày sau khi tiêm CFA (25 μg, trong màng bụng) và sau đó dùng hợp chất thử nghiệm dưới đây vào ngày thứ 2. Thử nghiệm được thực hiện dưới ánh sáng theo chu kỳ

một lần một ngày (khoảng thời gian từ 06:00 giờ đến 18:00 giờ). Chuột được cho vào chuồng quan sát có đáy bằng dây lưới cho phép tiếp cận toàn bộ chân. Để cho chuột quen chuồng cho đến khi kiểm tra chuồng và các hoạt động chải lông chính được dừng lại, tức là khoảng từ 10 đến 15 phút. Vùng cần thử nghiệm là ở giữa bàn chân sau bên phải. Thử nghiệm được bắt đầu bằng 4g lông von Frey được đặt vuông góc với bề mặt bàn chân có lực đủ để gây ra độ uốn nhẹ với chân, và giữ trong khoảng 8 giây. Đáp ứng dương tính là quan trọng nếu chân chuột rút ra đột ngột và/hoặc dừng lại ngay khi loại bỏ lông ra khỏi chân. Kích thích xúc giác được sử dụng theo cách liên tục, tăng lên hoặc giảm xuống. Khi không có đáp ứng rút chân (đáp ứng âm tính) với lông đã chọn ban đầu, thì xuất hiện đáp ứng mạnh hơn; trong trường hợp rút chân, kích thích yếu hơn tiếp theo được chọn. Ngưỡng 50% được xác định bằng cách đếm 6 điểm dữ liệu tới hạn theo Dixon (1980); toàn bộ các đáp ứng được ghi lại và đếm các điểm dữ liệu tới hạn này bắt đầu ngay khi ngưỡng đáp ứng trước tiên được đi qua. Các kiểu đáp ứng thu được được đưa vào bảng như sau  $X$  = đáp ứng dương tính,  $0$  = đáp ứng âm tính, và ngưỡng đáp ứng 50% được nội suy bằng công thức:  $50\% \text{ g ngưỡng} = (10^{[X_f + k\delta]}) / 10000$ , trong đó:  $X_f$  = trị số (log) của lông von Frey cuối cùng sử dụng,  $k$  = trị số dạng bảng (Dixon 1980, Chaplan et al. 1994) đối với các kiểu đáp ứng dương tính/âm tính,  $\delta$  = mức chênh lệch trung bình (log) giữa các lần kích thích. Dựa trên các trị số ngưỡng theo thông số được tính toán bằng công thức: % nghịch đảo =  $(\text{Ngưỡng sau hợp chất} - \text{Ngưỡng sau CFA}) / (\text{Ngưỡng ở mức cơ bản} - \text{Ngưỡng sau CFA}) * 100\%$ .

Ở liều được thiết lập lặp lại, thử nghiệm loạn cảm đau xúc giác được bắt đầu từ ngày thứ 1 sau khi dùng CFA đến ngày thứ 3 sau khi dùng CFA. Do đó, ngày thứ 1 có hoạt tính cấp tính của hợp chất thử nghiệm, và các ngày thứ 2 và 3 có hoạt tính dùng liều lặp lại của hợp chất thử nghiệm.

Hợp chất có công thức I có hoạt tính kháng thụ thể TRPA1. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất N-prop-2-ynyl carboxamit để sử dụng làm thuốc. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất N-prop-2-ynyl carboxamit để sử dụng trong điều trị rối loạn, tình trạng bệnh lý hoặc bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể TRPA1. Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp điều trị rối loạn, tình trạng bệnh lý, hoặc bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể TRPA1. Trong phương pháp này, lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất có công thức I được sử dụng cho động vật có vú, như người, có nhu cầu cần điều trị. Sáng chế cũng mô tả việc sử

dụng hợp chất có công thức I để sản xuất thuốc điều trị rối loạn, tình trạng bệnh lý, hoặc bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể TRPA1.

Theo một phương án của sáng chế, rối loạn, tình trạng bệnh lý, hoặc bệnh nêu trên liên quan đến hoạt tính thụ thể TRPA1 là bệnh hen, chứng ho, chứng loạn cảm đau, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, kích thích hơi làm chảy nước mắt, chứng đau ở bệnh đa dây thần kinh do đái tháo đường, chứng đau do thiếu ngủ, chứng loạn cảm đau do thiếu ngủ, chứng viêm thần kinh, bệnh đau cơ, bệnh ngứa ở bệnh đái tháo đường, bệnh ngứa do thuốc, bệnh ngứa do côn trùng cắn, chứng ngứa, chứng ngứa thần kinh, chứng ngứa do bệnh bệnh thần kinh, chứng ngứa do tâm lý, siêu nhạy cơ học, bệnh đau nửa đầu, đau thần kinh, chứng đau thần kinh do tổn thương thần kinh, chữa đau dây thần kinh sau viêm gan, chứng đau lưng dưới, chứng đau do parkinson, chứng đau sau ecpet, chứng đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh ở bệnh đái tháo đường, bệnh thần kinh do hóa chất từ môi trường, bệnh thần kinh ở bệnh parkinson, bệnh thần kinh do rượu, bệnh thần kinh do thuốc chống ung thư và chứng đau, chứng siêu nhạy với lạnh do thuốc chống ung thư, bệnh thần kinh tự trị do đái tháo đường, bệnh thần kinh tự trị do bệnh tim mạch, bệnh thần kinh tự trị ở dải dạ dày-ruột non, chứng khát nhiều, chứng khát nhiều tâm lý, chứng tiểu đêm, bàng quang hoạt động quá mức, loạn chức năng cương cứng, loạn chức năng tiết mồ hôi, chứng đau đầu nguyên phát, đau răng; siêu nhạy với nhiệt độ lạnh khi ăn, chứng đau tai, chứng đau mắt, chứng đau do tổn thương dây cột sống, chứng đau sau đột quỵ, chứng đau do viêm tụy, chứng đau do viêm, chứng đau nội tạng, chứng đau dạ dày, chứng đau bụng, chứng đau do bỏng và loạn cảm đau, chứng đau trung tâm, chứng đau phủ tạng, chứng đau do lạnh, siêu nhạy với lạnh, chứng đau do lạnh, chứng đau do lao động, chứng đau cơ xương, buồn nôn, nôn mửa, buồn nôn và nôn mửa do thuốc, chứng đau và loạn cảm đau do phóng xạ, chứng đau hậu phẫu kháng opioit, chứng đau cấp tính, chứng đau do côn trùng cắn, bệnh mày đay, chứng đau đầu do uống rượu, ngứa do thần kinh tim, bệnh đái tháo đường, bệnh nhiễm khuẩn trầm trọng, sốc nhiễm trùng, loạn chức năng nhận thức do bệnh nhiễm khuẩn, loạn chức năng nhận thức sau bệnh nhiễm khuẩn trầm trọng, loạn chức năng nhận thức do đột quỵ, loạn chức năng nhận thức, bệnh động kinh, xơ cứng rải rác, các bệnh thoái hóa thần kinh, cơn mê sảng, tổn thương dây cột sống, chứng đau do bệnh gút, mô tế bào hình sao, chứng đau do nhiễm axit, chứng đau do nhiễm axit chuyển hóa, bệnh thần kinh do nhiễm axit, bệnh thần kinh do nhiễm axit

chuyển hóa, bệnh viêm da do tiếp xúc dị ứng, hoặc bệnh vồng mạc đại tháo đường; ví dụ, đau thần kinh, chứng đau ở bệnh đa dây thần kinh do đại tháo đường, chứng đau hậu phẫu, đau do ung thư, bệnh đau nửa đầu, bệnh hen, chứng ho, chứng đau ở viêm xương khớp, chứng đau ở viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột, hoặc bệnh đại tháo đường.

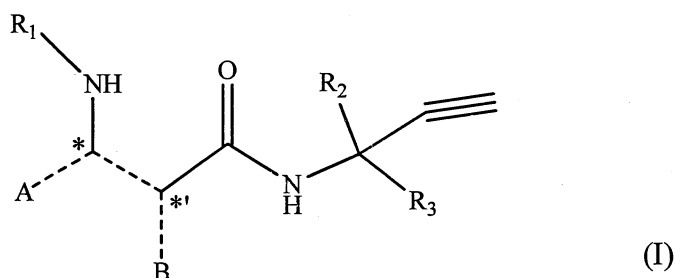
Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, theo đường tiêu hóa, tại chỗ hoặc ngoài đường tiêu hóa bằng được phẩm bất kỳ thích hợp để sử dụng theo các đường này và chứa ít nhất một hoạt chất có công thức I với lượng được dụng và hữu hiệu cùng với các chất pha loãng, chất mang, và/hoặc tá dược được dụng đã biết trong lĩnh vực này. Phương pháp sản xuất các được phẩm như vậy là đã biết trong lĩnh vực này.

Liều điều trị cần dùng cho đối tượng có nhu cầu cần điều trị phụ thuộc vào hợp chất cần dùng, loài, độ tuổi và giới tính của đối tượng cần điều trị, tình trạng bệnh cụ thể cần điều trị, cũng như đường dùng và phương pháp dùng, và xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Do đó, liều lượng thông thường để sử dụng qua đường miệng nằm trong khoảng từ 10ng/kg đến 100mg/kg trong một ngày và để sử dụng ngoài đường tiêu hóa nằm trong khoảng từ 1ng/kg đến 10mg/kg đối với động vật có vú trưởng thành.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng ở nguyên dạng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, mỗi thành phần trong chính chế phẩm chứa các thành phần này hoặc một vài hoặc toàn bộ các thành phần hoạt tính kết hợp trong chế phẩm đơn lẻ, và/hoặc các tá dược được dụng thích hợp. Các tá dược được dụng thích hợp bao gồm tá dược và chất bổ trợ thông thường cho chế phẩm, như tá dược độn, tá dược dính, tá dược rã, tá dược trơn, dung môi, chất tạo gel, chất nhũ hoá, chất ổn định, chất màu, và/hoặc chất bảo quản. Hợp chất theo sáng chế được bào chế thành dạng liều bằng cách sử dụng các phương pháp sản xuất được phẩm đã biết thông thường. Các dạng liều có thể là, ví dụ, viên nén, viên nang, hạt, thuốc đạn, nhũ tương, hỗn dịch hoặc dung dịch. Tùy thuộc vào đường dùng thuốc và dạng thảo dược, lượng hoạt chất trong chế phẩm thường có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 100% tính theo trọng lượng.

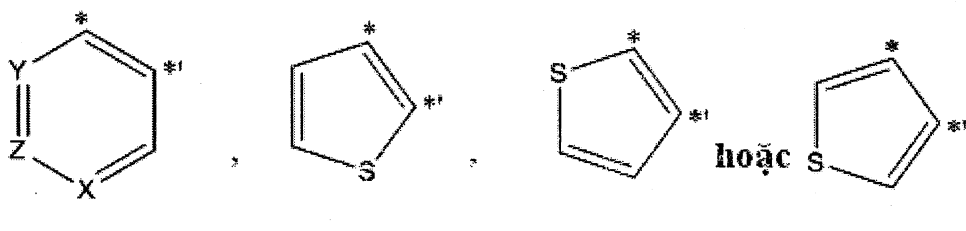
## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I,



trong đó:

A và B cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra



trong đó các nguyên tử được đánh dấu \* và \*' được liên kết với gốc phân tử chính;

X là CR<sub>5</sub> hoặc N;

Y là CR<sub>6</sub> hoặc N;

Z là CR<sub>4</sub> hoặc N, với điều kiện khi Y hoặc X là N, thì Z không phải là N;

R<sub>1</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, phenyl, phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl, hoặc phenoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, trong đó xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, heteroxyclyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoxy, xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, CN, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl-S-, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl-(S=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl-(O=S=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino hoặc đi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino;

R<sub>2</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

$R_3$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl;

$R_4$  là H, halogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy, halo $(C_1-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkyl-S-,  $(C_1-C_6)$ alkylamino, halo $(C_1-C_6)$ alkylamino,  $(C_1-C_6)$ alkyl(C=O), CN, hoặc heterocyclyl;

$R_5$  là H, halogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl, xyclo $(C_3-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy, halo $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkyl-S-,  $(C_1-C_6)$ alkyl-(S=O)-,  $(C_1-C_6)$ alkyl-(O=S=O)-, halo $(C_1-C_6)$ alkyl-S-, halo $(C_1-C_6)$ alkylamino,  $(C_1-C_6)$ alkyl(C=O), hoặc CN; và

$R_6$  là H, halogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl, hoặc halo $(C_1-C_6)$ alkyl;

hoặc  $R_1$  và  $R_6$  cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra nhân dị vòng 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ no hoặc không no chứa 0 hoặc 1 dị nguyên tử khác được chọn từ N, O, và S ngoài nguyên tử nitơ liên kết với  $R_1$ , trong đó nhân dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là  $(C_1-C_2)$ alkyl hoặc halogen;

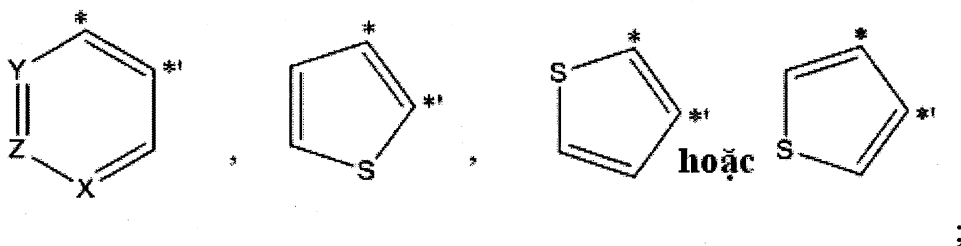
hoặc  $R_4$  và  $R_5$  cùng với các nguyên tử trên nhân cacbon liên kết với chúng tạo ra nhân vòng cacbon 5, 6 hoặc 7 cạnh ngưng tụ no hoặc không no hoặc nhân dị vòng 5, 6, hoặc 7 cạnh ngưng tụ no hoặc không no chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, trong đó nhân cacbon vòng hoặc dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là  $(C_1-C_2)$ alkyl hoặc halogen;

hoặc muối được dụng hoặc este của chúng;

với điều kiện hợp chất này không phải là 2-(metyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid hoặc *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

A và B cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra



X là  $\text{CR}_5$  hoặc N;

Y là  $\text{CR}_6$  hoặc N;

Z là  $\text{CR}_4$  hoặc N;

$\text{R}_1$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{heteroxyclyl}$ ,  $\text{heteroxyclyl}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ,  $\text{phenyl}$ ,  $\text{phenyl}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ , hoặc  $\text{phenoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , trong đó  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{heteroxyclyl}$ , hoặc  $\text{phenyl}$  này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$ ,  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , hoặc CN;

$\text{R}_2$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_3$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_4$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , CN hoặc  $\text{heteroxyclyl}$ ;

$\text{R}_5$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-S-}$ , hoặc CN; và

$\text{R}_6$  là H hoặc halogen;

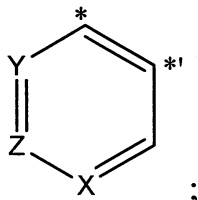
hoặc  $\text{R}_1$  và  $\text{R}_6$  cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra nhân dị vòng 5 hoặc 6 cạnh ngưng tụ no hoặc không no chứa 0 dị nguyên tử ngoài nguyên tử nitơ liên kết với  $\text{R}_1$ , trong đó nhân dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là  $(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alkyl}$ ;

hoặc  $\text{R}_4$  và  $\text{R}_5$  cùng với các nguyên tử trên nhân cacbon liên kết với chúng tạo ra

nhân dị vòng ngưng tụ no 5, 6 hoặc 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử là O, trong đó nhân dị vòng này không được thế.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó:

A và B cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra



X là  $\text{CR}_5$  hoặc N;

Y là  $\text{CR}_6$  hoặc N;

Z là  $\text{CR}_4$  hoặc N;

$\text{R}_1$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{heteroxyclyl}$ ,  $\text{heteroxyclyl}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ,  $\text{phenyl}$ ,  $\text{phenyl}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ , hoặc  $\text{phenoxy}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , trong đó  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{heteroxyclyl}$ , hoặc  $\text{phenyl}$  này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$ , hoặc  $\text{xyclo}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_2$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_3$  là  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ;

$\text{R}_4$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , CN hoặc  $\text{heteroxyclyl}$ ;

$\text{R}_5$  là H, halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $\text{halo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl-S-}$ , hoặc CN; và

$\text{R}_6$  là H hoặc halogen;

hoặc  $\text{R}_1$  và  $\text{R}_6$  cùng với nguyên tử liên kết với chúng tạo ra nhân dị vòng 5 hoặc 6

cạnh ngưng tụ no hoặc không no chứa 0 dị nguyên tử ngoài nguyên tử nitơ liên kết với R1, trong đó nhân dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl;

hoặc R<sub>4</sub> và R<sub>5</sub> cùng với các nguyên tử trên nhân cacbon liên kết với chúng tạo ra nhân dị vòng ngưng tụ no 5, 6 hoặc 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử là O, trong đó nhân dị vòng này không được thế.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

X là CR<sub>5</sub> hoặc N;

Y là CR<sub>6</sub> hoặc N;

Z là CR<sub>4</sub>;

R<sub>1</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hoặc phenyl, trong đó xyclo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy;

R<sub>2</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

R<sub>3</sub> là (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl;

R<sub>4</sub> là H, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, hoặc halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

R<sub>5</sub> là H, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, hoặc (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-S-; và

R<sub>6</sub> là H hoặc halogen.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

X là CR<sub>5</sub> hoặc N;

Y là CR<sub>6</sub> hoặc N;

Z là CR<sub>4</sub>;

$R_1$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl, xyclo $(C_3-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkyl, hoặc phenyl, trong đó xyclo- $(C_3-C_6)$ alkyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(C_1-C_3)$ alkyl hoặc  $(C_1-C_3)$ alkoxy;

$R_2$  là  $(C_1-C_3)$ alkyl;

$R_3$  là  $(C_1-C_3)$ alkyl;

$R_4$  là H, halogen,  $(C_1-C_4)$ alkoxy hoặc halo $(C_1-C_4)$ alkyl;

$R_5$  là H, halogen,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ alkoxy, halo $(C_1-C_4)$ alkyl, halo $(C_1-C_4)$ alkoxy hoặc  $(C_1-C_4)$ alkyl-S-; và

$R_6$  là H hoặc halogen.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

X là  $CR_5$ ;

Y là  $CR_6$ ;

Z là  $CR_4$ ;

$R_1$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl, xyclo $(C_3-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkyl hoặc phenyl, trong đó xyclo- $(C_3-C_6)$ alkyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl hoặc  $(C_1-C_2)$ alkoxy;

$R_2$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_3$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_4$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc halo $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_5$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl,  $(C_1-C_2)$ alkoxy, halo $(C_1-C_2)$ alkyl, halo $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc  $(C_1-C_2)$ alkyl-S-; và

$R_6$  là H hoặc halogen.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó:

X là  $CR_5$ ;

Y là N;

Z là  $CR_4$ ;

$R_1$  là  $(C_1-C_6)$ alkyl, xyclo $(C_3-C_6)$ alkyl, halo $(C_1-C_6)$ alkyl hoặc phenyl, trong đó xyclo- $(C_3-C_6)$ alkyl, hoặc phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl hoặc  $(C_1-C_2)$ alkoxy;

$R_2$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_3$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_4$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc halo $(C_1-C_2)$ alkyl; và

$R_5$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl,  $(C_1-C_2)$ alkoxy, halo $(C_1-C_2)$ alkyl, halo $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc  $(C_1-C_2)$ alkyl-S-.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó:

X là  $CR_5$  hoặc N;

Y là  $CR_6$  hoặc N;

Z là  $CR_4$ ;

$R_1$  là phenyl, trong đó phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(C_1-C_3)$ alkyl hoặc  $(C_1-C_3)$ alkoxy;

$R_2$  là  $(C_1-C_3)$ alkyl;

$R_3$  là  $(C_1-C_3)$ alkyl;

$R_4$  là H, halogen,  $(C_1-C_4)$ alkoxy, hoặc halo $(C_1-C_4)$ alkyl;

$R_5$  là H, halogen,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ alkoxy, halo $(C_1-C_4)$ alkyl, halo $(C_1-C_4)$ alkoxy, hoặc  $(C_1-C_4)$ alkyl-S-; và

$R_6$  là H hoặc halogen.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc từ 7 đến 8, trong đó:

X là  $CR_5$ ;

Y là N;

Z là  $CR_4$ ;

$R_1$  là phenyl, trong đó phenyl này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế, mỗi nhóm này độc lập là halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl hoặc  $(C_1-C_2)$ alkoxy;

$R_2$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_3$  là  $(C_1-C_2)$ alkyl;

$R_4$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc halo $(C_1-C_2)$ alkyl; và

$R_5$  là H, halogen,  $(C_1-C_2)$ alkyl,  $(C_1-C_2)$ alkoxy, halo $(C_1-C_2)$ alkyl, halo $(C_1-C_2)$ alkoxy hoặc  $(C_1-C_2)$ alkyl-S-.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó X là  $CR_5$ , Y là N, và Z là  $CR_4$ .

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó X là  $CR_5$ , Y là  $CR_6$ , và Z là  $CR_4$ .

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinamit, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinamit, 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid, 5-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-clo-2-(2,2-đifloetyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-7-(3,3,3-triflopropylamino)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamid, 6-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamid, 8-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-carboxamid, 7-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2,3-đihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamid, 2-(2,2-đifloetyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)-4-(3,3,3-triflopropylamino)pyrimidin-5-carboxamid, *N*-(2-metylbut-3-

yn-2-yl)-5-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropyl-amino)benzamid, 4-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid, 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)benzamid, 3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid, 2-(xyclobutylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafllopropylamino)-5-(triflo metyl)benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafllopropylamino)benzamid, 2-(2,2-đifloetyl-amino)-5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamid, 2-(xyclobutylamino)-3-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)-benzamid, 2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamid, 2-(xyclobutylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(xyclobutylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 5-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 5-clo-2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamid, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafllopropylamino)nicotinamid, 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafllopropylamino)benzamid, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,3,3,3-pentafllopropylamino)benzamid, 5-clo-2-(2,2-đifloetyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)nicotinamid, 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)nicotinamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)-5-(triflometyl)nicotinamid, 5-xyano-2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4-xyano-2-(xyclobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)-benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)-5-(triflometyl)benzamid, 5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl-amino)benzamid, 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)nicotinamid, 2-(butylamino)-4,5-điflo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-brom-*N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxetyl-amino)-benzamid, 5-clo-*N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxetyl-amino)benzamid, *N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-4,5-điflo-2-(2-metoxetyl-amino)benzamid, *N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-2-(2-metoxetyl-amino)-5-(triflometyl)benzamid, *N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-5-iodo-2-(2-metoxetyl-amino)benzamid, 2-(2-metoxetyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)benzamid, 2-(butylamino)-5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-iodo-2-(2-metoxetyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-flo-2-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-

yl)nicotinamit, 5-flo-2-(isopentylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(2-(triflometoxy)ethylamino)benzamid, 5-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(4,4,4-triflobutylamino)benzamid, 3,5-diflo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 2-(2,2-difloethylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit, 2-(2,2-diflopropylamino)-5-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3,3-diflopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit, 5-clo-2-(2,2-diflopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-clo-2-(3,3-diflopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 4,5-diflo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(neopentylamino)benzamid, 4,5-diflo-2-(isobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4,5-diflo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid, 2-(butylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(ethylamino)-4,5-diflo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4,5-diflo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 4,5-diflo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, *N*-(3,5-dimethylhex-1-yn-3-yl)-4,5-diflo-2-(isobutylamino)benzamid, *N*-(3,4-dimethylpent-1-yn-3-yl)-4,5-diflo-2-(isobutylamino)benzamid, 4,5-diflo-2-(isobutylamino)-*N*-(3-methylhex-1-yn-3-yl)benzamid, 4-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 4-metoxi-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 4-metoxi-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid, *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometoxy)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 5-metoxi-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 5-metyl-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-5-(methylthio)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 2-(isobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(neopentylamino)benzamid, 2-(*tert*-butylamino)-4,5-diflo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(methylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)-benzamid, 2-(methylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometoxy)-benzamid, 2-(xyclopropylamino)-4,5-diflo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, *N*-(3,4-dimethylpent-1-yn-3-yl)-2-(ethylamino)-4,5-diflobenzamid, 2-(isobutylamino)-4,5-dimetoxi-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(2-metoxi-ethylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-4-(triflometyl)benzamid, 2-(xyclopropylamino)-4-flo-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(xyclopropylamino)-5-flo-*N*-(2-

metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 2-(isopropylamino)-5-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 4-metyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)benzamid, 5-clo-3-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 5-metoxi-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(4,4,4-triflobutylamino)benzamid, 2-(3-metoxi-benzylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(3-flobenzylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)-6-(triflometyl)nicotinamid, 2-(butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(butylamino)-5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)benzamid, 2-(etylamino)-*N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-5-flobenzamid, 5-flo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(3,3,3-triflopropylamino)-benzamid, 2-(isobutylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamid, 2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamid, 2-(etylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)-nicotinamid, 4-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)-pyrimidin-5-carboxamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(*tert*-pentylamino)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamid, 4-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxamid, 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)nicotinamid, 6-clo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 6-clo-2-(etylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 5-flo-2-(isopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-morpholinonicotinamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-6-(triflometyl)nicotinamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methylamino)-6-(triflometyl)nicotinamid, 2-(xyclopropylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-6-(triflometyl)nicotinamid, 2,3-dimetyl-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-1H-indol-7-carboxamid, *N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-1H-indol-7-carboxamid, *N*-(3-etylpent-1-yn-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-carboxamid, 2-(3-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(2-flophenyl-amino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 2-(4,4-difloxyclohexylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamid, 5-brom-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)-benzamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(1,1,1-triflo-2-metyl-propan-2-ylamino)nicotinamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-4-(propylamino)thiophen-3-carboxamid, *N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)nicotinamid, 2-(*tert*-butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-5-(triflometyl)-nicotinamid, 5-clo-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)nicotinamid, 2-(butylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)thiophen-3-carboxamid, 2-(4-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-

yn-2-yl)nicotinamit, *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropylamino)-  
 pyrimidin-5-carboxamit, 2-(3,3-difluorocyclobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-  
 yl)nicotinamit, 3-((4-chlorophenyl)amino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)isonicotinamit., 2-(3,3-  
 difluoropropylamino)-3,5-difluoro-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)benzamid, 3-(isobutylamino)-*N*-(2-  
 methylbut-3-yn-2-yl)thiophen-2-carboxamid, 5-fluoro-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3-  
 methylisothiazol-5-ylamino)nicotinamit, 5-chloro-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(pyridin-3-  
 ylamino)nicotinamit, 5-chloro-2-(3,3-difluorocyclobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-  
 yl)nicotinamit, 2-(6-cyclopentylpyridin-3-ylamino)-5-fluoro-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-  
 yl)nicotinamit, 2-(3,3-difluorocyclobutylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-5-  
 (trifluoromethyl)nicotinamit, *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenethylamino)nicotinamit, *N*-(2-  
 methylbut-3-yn-2-yl)-2-(3-phenylpropylamino)nicotinamit, 5-fluoro-2-(3-(4-  
 fluorophenoxy)propylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-fluoro-2-(2-(4-fluoro-  
 phenoxy)ethylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-chloro-2-(3-ethoxypropylamino)-  
*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(2-*tert*-butoxyethylamino)-5-chloro-*N*-(2-methylbut-3-  
 yn-2-yl)nicotinamit, 5-chloro-2-(2-ethoxyethylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-nicotinamit, 2-  
 (3-fluoro-4-methylphenylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-nicotinamit, 2-(3-chloro-4-  
 methoxyphenylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-nicotinamit, 2-(3,5-difluorophenylamino)-*N*-  
 (2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3,3-difluorocyclobutylamino)-5-(difluoromethyl)-*N*-(2-  
 methylbut-3-yn-2-yl)-nicotinamit, 5-bromo-2-(ethylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-  
 yl)nicotinamit, 5-ethoxy-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(propylamino)benzamid, 2-(*tert*-  
 butylamino)-5-chloro-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3,3-difluorocyclobutylamino)-5-  
 fluoro-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-fluoro-2-(4-fluorophenylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-  
 2-yl)nicotinamit, 5-fluoro-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-  
 ylamino)nicotinamit, 4-(4-chlorophenylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-fluoro-*N*-  
 (2-methylbut-3-yn-2-yl)-2-(phenylamino)-nicotinamit, *N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-4-(4-  
 (trifluoromethyl)phenylamino)-pyrimidin-5-carboxamid, 2-(*tert*-butylamino)-5-fluoro-*N*-(2-  
 methylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3,3-difluorocyclobutylamino)-*N*-(3-ethylpent-1-yn-3-yl)-5-  
 flonicotinamit, 2-(3,3-difluorocyclobutylamino)-5-fluoro-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit,  
 2-(3-fluoro-5-methoxyphenylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-nicotinamit, 2-(3-fluoro-5-  
 methoxyphenylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 2-(3-chloro-5-  
 methoxyphenylamino)-*N*-(2-methylbut-3-yn-2-yl)-nicotinamit, 2-(3-chloro-5-  
 methoxyphenylamino)-*N*-(3-methylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 2-(2-fluoro-3-

metoxyphenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-nicotinamit, 2-(2-flo-3-metoxyphe-  
nylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 5-flo-2-(4-flophenylamino)-*N*-(3-  
metylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-2-(phenylamino)-  
nicotinamit, 2-(2,4-điflophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(2,4-  
điflophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 5-flo-2-(3-flophenylamino)-*N*-  
(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 5-flo-2-(3-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-  
yl)nicotinamit, 5-clo-2-(3,3-đifloxyclobutylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit,  
2-(3-xyanophenyl-amino)-5-flo-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(2-flo-5-metoxyphe-  
nylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(2-flo-5-metoxyphe-nylamino)-*N*-  
(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3-xyano-4-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-  
2-yl)nicotinamit, 2-(3-xyano-4-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-  
(3-xyano-5-flophenylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(3-flophenylamino)-  
*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 2-(2-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-  
yl)nicotinamit, 2-(3,5-điflophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(3-  
xyano-5-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(2-clo-5-  
metoxyphe-nylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)nicotinamit, 2-(2-clo-5-  
metoxyphe-nylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, *N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-2-  
(phenylamino)nicotinamit, 2-(4,4-đifloxyclohexylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-  
yl)nicotinamit, 2-(3-clo-4-metoxyphe-nylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-  
(4-flo-3-metoxyphe-nylamino)-*N*-(2-metylbut-3-yn-2-yl)-nicotinamit, 2-(4-flo-3-  
metoxyphe-nylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)-nicotinamit, 2-(3,4-điflophenylamino)-  
*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit, 2-(4-clo-3-metoxyphe-nylamino)-*N*-(2-metylbut-3-  
yn-2-yl)nicotinamit, 2-(4-clo-3-metoxyphe-nylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-  
yl)nicotinamit, hoặc 2-(4-flophenylamino)-*N*-(3-metylpent-1-yn-3-yl)nicotinamit.

13. Dược phẩm, chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 và chất mang, chất pha loãng, và/hoặc tá dược được dùng.