



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 401/14; C07D 403/14; A61K 31/44; A61P 25/00 (13) B

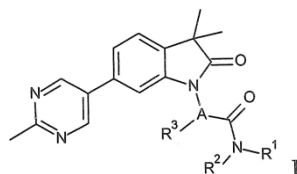


1-0041826

(21) 1-2018-01890 (22) 02/11/2016
(86) PCT/EP2016/076332 02/11/2016 (87) WO 2017/076852 11/05/2017
(30) 15193342.1 06/11/2015 EP
(45) 25/11/2024 440 (43) 25/10/2018 367A
(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) GAUFRETEAU, Delphine (FR); KOLCZEWSKI, Sabine (DE); PLANCHER, Jean-Marc (FR); STOLL, Theodor (CH); HALM, Remy (FR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT INDOLIN-2-ON, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ ĐƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất indolin-2-on có công thức tổng quát

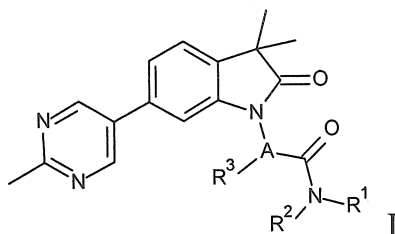


trong đó các phần tử thế như được xác định theo điểm 1.

Hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị các bệnh CNS liên quan đến các triệu chứng tích cực (loạn thần kinh) và các triệu chứng tiêu cực của bệnh tâm thần phân liệt, chứng lạm dụng thuốc, nghiện rượu và thuốc, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, suy giảm nhận thức, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tâm trạng, bệnh trầm cảm, bệnh trầm cảm kháng điều trị, rối loạn lo âu, bệnh Alzheimer, chứng tự kỷ, bệnh Parkinson, chứng đau mạn tính, rối loạn nhân cách ranh giới, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn giấc ngủ, hội chứng mệt mỏi kinh niên, chứng đau do căng cứng, bệnh viêm, bệnh hen, bệnh Huntington, ADHD, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, các tác động trong chứng viêm khớp, bệnh tự miễn, bệnh nhiễm virus và bệnh nhiễm nấm, bệnh tim mạch, bệnh viêm mắt và viêm võng mạc và các vấn đề về cân bằng, chứng động kinh và rối loạn phát triển thần kinh cùng mắc với chứng động kinh.

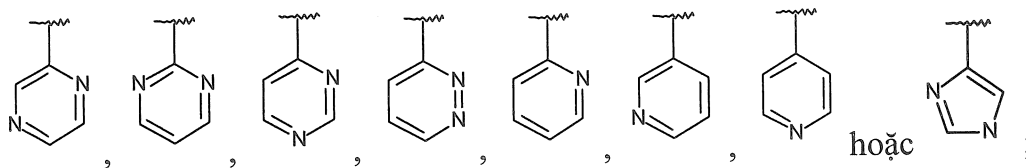
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất indolin-2-on có công thức tổng quát:

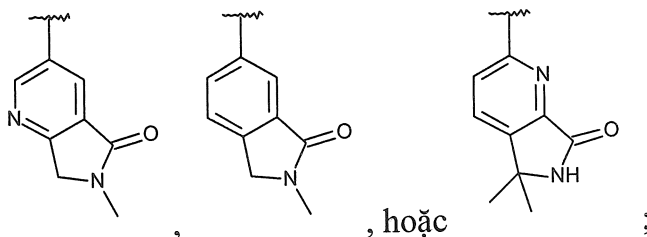


trong đó:

A là phenyl hoặc nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, chứa một hoặc hai nguyên tử N, được chọn từ:

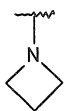


hoặc nhóm amit $-C(O)-NR^1R^2$ có thể cùng với hai nguyên tử cacbon liền kề từ nhóm A tạo ra vòng dung hợp thêm nữa, được chọn từ:



R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alkoxy thấp, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó các vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 and R^2 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm



R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

Nhóm amit $C(O)NR^1R^2$ và R^3 có thể có các vị trí khác nhau trên A.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện nay, đã phát hiện ra rằng hợp chất có công thức I có thể được sử dụng để điều trị các bệnh CNS. Các hợp chất được mô tả đã cho thấy là làm thay đổi hoàn toàn hiện tượng tăng vận động kích thích bởi L-687,414 ((3R,4R)-3-amino-1-hydroxy-4-methyl-pyrrolidin-2-on, chất đối kháng điểm NMDA glyxin), mô hình chuột nhắt được động học hành vi đối với bệnh tâm thần phân liệt, được mô tả bởi D. Alberati et al. trong tài liệu: *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 97 (2010), 185 – 191. Các tác giả đã nêu ra rằng sự tăng vận động được kích thích bởi L-687,414 được ức chế bằng loại thuốc chống loạn thần kinh đã biết. Hợp chất có công thức I chứng tỏ hoạt tính rõ rệt trong mô hình này. Các kết quả này dự báo hoạt tính chống loạn thần kinh đối với các hợp chất theo sáng chế, khiến chúng hữu ích để điều trị các triệu chứng tích cực (loạn thần kinh) và tiêu cực của bệnh tâm thần phân liệt, chúng lạm dụng thuốc, nghiện rượu và thuốc, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, suy giảm nhận thức, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tâm trạng, bệnh trầm cảm, bệnh trầm cảm lâu dài, rối loạn lo âu, bệnh Alzheimer, chứng tự kỷ, bệnh Parkinson, chứng đau mạn tính, rối loạn nhân cách ranh giới, rối loạn giấc ngủ, hội chứng mệt mỏi kinh niên, chứng đau do căng cứng, tác động kháng viêm trong chứng viêm khớp và các vấn đề về cân bằng, chứng động kinh và rối loạn phát triển thần kinh với cùng mắc với chứng động kinh.

Ngoài việc làm thay đổi hoàn toàn thí nghiệm tăng vận động kích thích bởi L-687,414 như được mô tả trên đây, một số hợp chất theo sáng chế đã được thử nghiệm trong SmartCube®, hệ thống tự động trong đó các hành vi của chuột nhắt được điều trị bằng hợp chất đáp ứng nhiều thách thức được bắt bằng video số và được phân tích bằng các thuật toán máy tính (Roberds *et al.*, *Frontiers in Neuroscience*, 2011, Vol. 5, Art. 103, 1-4; Vadim Alexandrov, Dani Brunner, Taleen Hanania, Emer Leahy *Eur. J. Pharmacol.* 2015, 750, 82-99). Bằng cách này, các tác dụng dược lý thần kinh

của hợp chất thử nghiệm có thể được dự đoán bằng tính tương tự với các nhóm hợp chất chính, như chất chống loạn thần kinh, chất giảm lo âu và chất chống trầm cảm. Các Ví dụ 2, 7, 11, 16, 24 và 29 thể hiện tính tương tự với chất chống loạn thần kinh không điển hình. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Ngoài các thử nghiệm nêu trên, đã cho thấy rằng một số hợp chất có công thức I cũng là chất ức chế ENT1 (protein của chất truyền nucleosit cân bằng 1). Khả năng điều trị bệnh của chất ức chế ENT1 trực tiếp hoặc gián tiếp (thông qua tác động điều biến của adenosin và/hoặc thụ thể adenosin) được mô tả trong tài liệu để điều trị các bệnh sau:

Bệnh tự miễn (*US 2006/253263*), bệnh ung thư (*WO9857643*), bệnh nhiễm virus và bệnh nhiễm nấm (*WO2004060902*), bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh tâm thần, chứng lạm dụng thuốc, ADHD, chứng trầm cảm, chứng động kinh, chứng lo âu, bệnh tâm thần phân liệt (*WO0168105*, *EP 1252910*, *EP1612210*, *WO2009018275*), rối loạn phổ tự kỷ (*Susan A. Masino, Masahito Kawamura Jr., Jessica L. Cotea, Rebecca B. Williams, David N. Ruskina, Neuropsychopharmacology*, 2013, 68, 116–121., đau (*WO2009062990*, *WO2009064497*), chứng viêm, bệnh hen, (*US 2007213296*, *Inflammation research*, 2011, 60, 75-76), bệnh tim mạch (*Trends in Pharmacological science*, 2006, 27, 416-425), rối loạn giấc ngủ, (*Psychopharmacology*, 1987, 91, 434-439), bệnh viêm mắt và viêm võng mạc (*World Journal of Diabetes*, vol. 1, 12 – 18), chứng động kinh và rối loạn phát triển thần kinh cùng mắc với chứng động kinh (*ENT1 Inhibition Attenuates Epileptic Seizure Severity Via Regulation of Glutamatergic Neurotransmission, Xu et al, Neuromol Med (2015) 17:1–11* và *Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis, Williams-Karnesky et al J Clin Invest. 2013 Aug;123(8):3552-63.*

Bệnh tâm thần phân liệt là rối loạn tâm thần phức tạp thường xuất hiện ở cuối độ tuổi thanh niên hoặc đầu độ tuổi trưởng thành có tỷ lệ xuất hiện trên toàn thế giới bằng khoảng 1% người trưởng thành, có tác động lớn về mặt xã hội và kinh tế. Tiêu chuẩn của Hiệp hội các nhà tâm thần học Châu Âu (Association of European Psychiatrist-ICD) và Hiệp hội tâm thần học Mỹ (American Psychiatric Association-DSM) để chẩn đoán bệnh tâm thần phân liệt cần hai hoặc nhiều triệu chứng đặc trưng:

hoang tưởng hệ thống, ảo giác, ngôn ngữ vô tổ chức, hành vi vô cùng vô tổ chức hoặc giảm trương lực (triệu chứng tích cực), hoặc triệu chứng tiêu cực (giảm tư duy ngôn ngữ, vô cảm, thiếu động lực, giảm hứng thú). Trong cùng một nhóm, người bị bệnh tâm thần phân liệt có các suy giảm chức năng có thể bắt đầu từ khi còn nhỏ, duy trì tiếp trong suốt quãng đời trưởng thành và khiến cho hầu hết bệnh nhân không thể duy trì công ăn việc làm bình thường hoặc có chức năng xã hội bình thường. Họ cũng có tuổi thọ giảm đi so với dân số chung, và có tỷ lệ xuất hiện nhiều hội chứng tâm thần kinh khác gia tăng, bao gồm chứng lạm dụng thuốc, triệu chứng ám ảnh cưỡng chế và các vận động không tự chủ bất thường. Bệnh tâm thần phân liệt cũng liên quan đến nhiều chứng bệnh trong số suy giảm nhận thức, rối loạn lưỡng cực, bệnh trầm cảm và rối loạn lo âu, độ nghiêm trọng của chúng làm hạn chế chức năng của bệnh nhân, ngay cả khi triệu chứng loạn thần kinh được kiểm soát tốt. Việc điều trị cơ bản cho bệnh tâm thần phân liệt là điều trị chống loạn thần kinh. Tuy nhiên, các chất chống loạn thần kinh, ví dụ, risperidon và olanzapin, không cải thiện một cách đáng kể các triệu chứng tiêu cực và rối loạn chức năng nhận thức.

Các thuốc chống loạn thần kinh đã cho thấy hiệu quả lâm sàng để điều trị các bệnh sau:

Đau cơ xơ hóa, là hội chứng đặc trưng bởi cơn đau mạn tính ở nhiều nơi kết hợp với các triệu chứng soma khác nhau, như rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi, chứng đau do căng cứng, các vấn đề về cân bằng, tăng nhạy cảm đối với các tác nhân kích thích trong môi trường vật lý và tâm lý, chứng trầm cảm và chứng lo âu (*CNS Drugs*, **2012**, *26*, 2, 135-53).

Rối loạn phân liệt cảm xúc: bao gồm triệu chứng loạn thần kinh và dễ xúc động, rối loạn này nằm trong phổ giữa rối loạn lưỡng cực (với giai đoạn trầm cảm và cảm xúc thất thường, chứng nghiện rượu và thuốc, chứng lạm dụng thuốc) và bệnh tâm thần phân liệt. *J. Clin. Psychiatry*, **2010**, *71*, *S2*, 14-9, *Pediatr. Drugs* **2011**, *13*, 5, 291-302

Bệnh trầm cảm: *BMC Psychiatry* **2011**, *11*, 86.

Chứng trầm cảm kháng điều trị: *Journal of Psychopharmacology*, 0(0) 1- 16.

Chứng lo âu: *European Neuropsychopharmacology*, **2011**, *21*, 429-449.

Rối loạn lưỡng cực: *Encephale, International J. of Neuropsychopharmacology*, **2011**, *14*, 1029-104, *International J. of Neuropsychopharmacology*, **2012**, 1-12; *J. of Neuropsychopharmacology*, **2011**, *0*, 0, 1- 15.

Rối loạn tâm trạng: *J. Psychopharmacol.* **2012**, Jan 11, *CNS Drugs*, **2010**, *2*, 131-61.

Chứng tự kỷ: *Current opinion in pediatrics*, **2011**, *23*, 621 – 627; *J. Clin. Psychiatry*, **2011**, *72*, 9, 1270-1276.

Bệnh Alzheimer: *J. Clin. Psychiatry*, **2012**, *73*, 1, 121-128.

Bệnh Parkinson: *Movement Disorders*, **2011**, *26*, 6.

Hội chứng mệt mỏi mạn tính: *European Neuropsychopharmacology*, **2011**, *21*, 282-286.

Rối loạn nhân cách ranh giới: *J. Clin. Psychiatry*, **2011**, *72*, 10, 1363-1365 *J. Clin. Psychiatry*, **2011**, *72*, 10, 1353-1362.

Tác động kháng viêm trong chứng viêm khớp: *European J. of Pharmacology*, **2012**, *678*, 55-60.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đối tượng của sáng chế là các hợp chất mới có công thức I và việc sử dụng hợp chất có công thức I và các muối được dùng của chúng để điều trị các bệnh CNS liên quan đến các triệu chứng tích cực (loạn thần kinh) và triệu chứng tiêu cực của bệnh tâm thần phân liệt, chứng lạm dụng thuốc, chứng nghiện rượu và thuốc, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, suy giảm nhận thức, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tâm trạng, bệnh trầm cảm, bệnh trầm cảm kháng điều trị, rối loạn lo âu, bệnh Alzheimer, chứng tự kỷ, bệnh Parkinson, chứng đau mạn tính, rối loạn nhân cách ranh giới, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn giấc ngủ, hội chứng mệt mỏi kinh niên, chứng đau do căng cứng, bệnh viêm, bệnh hen, bệnh Huntington, ADHD, xơ cứng teo cơ một bên, chứng viêm khớp, bệnh tự miễn, bệnh nhiễm virus và bệnh nhiễm nấm, bệnh tim mạch, bệnh viêm mắt và viêm võng mạc và các vấn đề về cân bằng, chứng động kinh và rối loạn phát triển thần kinh cùng mắc với chứng động kinh.

Các đối tượng khác của sáng chế là thuốc chữa bệnh chứa hợp chất mới này cũng như phương pháp điều chế hợp chất có công thức I, hỗn hợp của hợp chất có công thức I với các chất chống loạn thần kinh, chất chống trầm cảm, giảm lo âu hoặc chất ổn định tâm trạng có bán trên thị trường, và phương pháp điều trị các rối loạn CNS như được nêu trên đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các tiền dược chất tương ứng của các hợp chất có công thức I.

Thuốc chống loạn thần kinh phổ biến để điều trị bệnh tâm thần phân liệt là olanzapin. Olanzapin (Zyprexa) thuộc nhóm dược chất đã được biết đến là các chống loạn thần kinh không điển hình. Các thành viên khác của nhóm này bao gồm, ví dụ, clozapin (Clozaril), risperidon (Risperdal), aripiprazol (Abilify) và ziprasidon (Geodon).

Olanzapin được cấp phép để điều trị các rối loạn loạn thần kinh, điều trị lâu dài các rối loạn lưỡng cực và kết hợp với fluoxetin để điều trị giai đoạn trầm cảm liên quan đến các rối loạn lưỡng cực và để điều trị bệnh trầm cảm lâu dài.

Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các thuốc chống loạn thần kinh như olanzapin (Zyprexa), clozapin (Clozaril), risperidon (Risperdal), aripiprazol (Abilify), amisulprit (Solian), asenapin (Saphris), blonanserin (Lonasen), clotiapin (Entumin), iloperidon (Fanapt), lurasidon (Latuda), mosapramin (Cremin), paliperidon (Invega), perospiron (Lullan), quetiapin (Seroquel), remoxiprit (Roxiam), sertindol (Serdolect), sulpirit (Sulpirid, Eglonyl), ziprasidon (Geodon, Zeldox), zotepin (Nipolept), haloperidol (Haldol, Serenace), droperidol (Droleptan), clopromazin (Thorazin, Largactil), fluphenazin (Prolixin), perphenazin (Trilafon), procloperazin (Compazin), thioridazin (Mellaril, Melleril), trifluoperazin (Stelazin), triflupromazin (Vesprin), levomepromazin (Nozinan), prometazin (Phenergan), pimozit (Orap) và xyamemazin (Tercian).

Một phương án được ưu tiên của sáng chế là hỗn hợp, trong đó thuốc chống loạn thần kinh bán trên thị trường là olanzapin (Zyprexa), clozapin (Clozaril), risperidon (Risperdal), aripiprazol (Abilify) hoặc ziprasidon.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất chống trầm cảm như chất ức chế tái hấp thụ serotonin chọn lọc [Citalopram (Celexa), Escitalopram (Lexapro, Cipralex), Paroxetine (Paxil, Seroxat), Fluoxetine (Prozac), Fluvoxamin (Luvox), Sertraline (Zoloft, Lustral)], chất ức chế tái hấp thụ serotonin-norepinephrine [Duloxetine (Cymbalta), Milnacipran (Ixel, Savella), Venlafaxine (Effexor), Desvenlafaxine (Pristiq), Tramadol (Tramal, Ultram), Sibutramine (Meridia, Reductil)], chất đối kháng serotonin và chất ức chế tái hấp thụ [Etoperidone (Axiomin, Etonin), Lubazodon (YM-992, YM-35,995), Nefazodon (Serzon, Nefadar), Trazodone (Desyrel)], chất ức chế tái hấp thụ norepinephrine [Reboxetine (Edronax), Viloxazine (Vivalan), Atomoxetine (Strattera)], chất ức chế tái hấp thụ norepinephrine-dopamine [Bupropion (Wellbutrin, Zyban), Dextmethylphenidate (Focalin), Methylphenidate (Ritalin, Concerta)], chất giải phóng norepinephrine-dopamine [Amphetamine (Adderall), Dextroamphetamine (Dexedrin), Dextrometamphetamine (Desoxyn), Lisdexamfetamine (Vyvanse)], các chất chống trầm cảm ba vòng [Amitriptyline (Elavil, Endep), Clomipramine (Anafranil), Desipramine (Norpramin, Pertofran), Dosulepin [Dothiepin] (Prothiaden), Doxepin (Adapin, Sinequan), Imipramine (Tofranil), Lofepramine (Feprapax, Gamanil, Lomont), Nortriptyline (Pamelor), Protriptyline (Vivactil), Trimipramine (Surmontil)], các chất chống trầm cảm bốn vòng [Amoxapine (Asendin), Maprotiline (Ludiomil), Mianserine (Bolvidon, Norval, Tolvon), Mirtazapine (Remeron)], chất ức chế monoamine oxidase [Isocarboxazid (Marplan), Moclobemide (Aurorix, Manerix), Phenelzine (Nardil), Selegiline [L-Deprenyl] (Eldepryl, Zelapar, Emsam), Tranylcypromine (Parnat), Pirlindol (Pirazidol)], chất chủ vận thụ thể 5-HT_{1A} [Buspirone (Buspar), Tandospirone (Sediol), Vilazodone (Viibryd)], chất đối kháng thụ thể 5-HT₂ [Agomelatine (Valdoxan), Nefazodon (Nefadar, Serzone), chất tăng cường tái hấp thụ serotonin có chọn lọc [Tianeptine].

Phương án được ưu tiên của sáng chế này là hỗn hợp, trong đó thuốc chống trầm cảm bán trên thị trường là xitalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro, Cipralex), paroxetine (Paxil, Seroxat), fluoxetine (Prozac), sertraline (Zoloft, Lustral), duloxetine (Cymbalta), milnacipran (Ixel, Savella), venlafaxine (Effexor), hoặc mirtazapine (Remeron).

Các hợp chất cũng có thể được kết hợp với chất giảm lo âu như Alprazolam (Helex, Xanax, Xanor, Onax, Alprox, Restyl, Tafil, Paxal), Bretazenil, Bromazepam (Lectopam, Lexotanil, Lexotan, Bromam), Brotizolam (Lendormin, Dormex, Sintonal, Noctilan), clodiazepoxit (Librium, Risolid, Elenium), xinolazepam (Gerodorm), Clonazepam (Rivotril, Klonopin, Iktorivil, Paxam), Clorazepat (Tranxen, Tranxilium), Clotiazepam (Veratran, Clozan, Rize), Cloxazolam (Sepazon, Olcadil), Delorazepam (Dadumir), Diazepam (Antenex, Apaurin, Apzepam, Apozepam, Hexalid, Pax, Stesolid, Stedon, Valium, Vival, Valaxona), Estazolam (ProSom), Etizolam (Etilaam, Pasaden, Depas), Flunitrazepam (Rohypnol, Fluscand, Flunipam, Ronal, Rohydorm), Flurazepam (Dalmadorm, Dalman), Flutoprazepam (Restas), Halazepam (Paxipam), Ketazolam (Anxon), Loprazolam (Dormonoct), Lorazepam (Ativan, Temesta, Tavor, Lorabenz), Lormetazepam (Loramet, Noctamid, Pronoctan), Medazepam (Nobrium), Midazolam (Dormicum, Versed, Hypnovel, Dormonid), Nimetazepam (Erimin), Nitrazepam (Mogadon, Alodorm, Pacisyn, Dumolid, Nitrazadon), Nordazepam (Madar, Stilny), Oxazepam (Seresta, Serax, Serenid, Serepax, Sobril, Oxabenz, Oxapax), Phenazepam (Phenazepam), Pinazepam (Domar), Prazepam (Lysanxia, Centrax), Premazepam, Quazepam (Doral), Temazepam (Restoril, Normison, Euhypnos, Temaze, Tenox), Tetrazepam (Mylostam), Triazolam (Halcion, Rilamir), Clobazam (Frisium, Urbanol), Eszopiclone (Lunesta), Zaleplon (Sonata, Starnoc), Zolpidem (Ambien, Nytamel, Stilnoct, Stilnox, Zoldem, Zolnod), Zopiclon (Imovan, Rhovan, Ximovan; Zileze; Zimoclon; Zimovan; Zopitan; Zorclon), Pregabalin (Lyrica) và Gabapentin (Fanatrex, Gabaron, Graliza, Neurontin, Nupentin).

Một phương án được ưu tiên của sáng chế là hỗn hợp, trong đó thuốc giảm lo âu bán trên thị trường là alprazolam (Helex, Xanax, Xanor, Onax, Alprox, Restyl, Tafil, Paxal), clodiazepoxit (Librium, Risolid, Elenium), clonazepam (Rivotril, Klonopin, Iktorivil, Paxam), diazepam (Antenex, Apaurin, Apzepam, Apozepam, Hexalid, Pax, Stesolid, Stedon, Valium, Vival, Valaxona), Estazolam (ProSom), eszopiclone (Lunesta), zaleplon (Sonata, Starnoc), zolpidem (Ambien, Nytamel, Stilnoct, Stilnox, Zoldem, Zolnod), pregabalin (Lyrica) hoặc gabapentin (Fanatrex, Gabaron, Graliza, Neurontin, Nupentin).

Một đối tượng khác của sáng chế là hỗn hợp với các chất ổn định tâm trạng như Carbamazepin (Tegretol), Lamotrigin (Lamictal), Lithium (Eskalith, Lithan, Lithobid), và Axit Valproic (Depakot).

Các hợp chất cũng có thể được kết hợp với các hợp chất tiền nhận thức như donepezil (Aricept), galantamin (Razadyne), rivastigmin (Exelon) và memantin (Namenda).

Các chỉ định sử dụng hợp chất theo sáng chế được ưu tiên là các bệnh loạn thần kinh như bệnh tâm thần phân liệt.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "alkyl thấp" chỉ nhóm no mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl và nhóm tương tự. Nhóm alkyl được ưu tiên là nhóm có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "alkoxy thấp" chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây, trong đó gốc alkyl được gắn thông qua nguyên tử oxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng hydroxy" chỉ nhóm trong đó gốc alkyl là như được định nghĩa trên đây, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy.

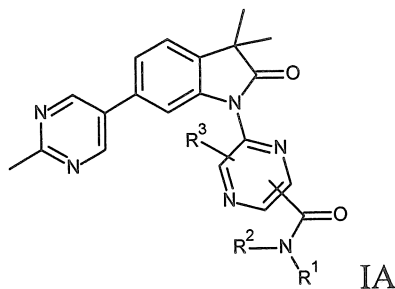
Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng halogen" chỉ nhóm trong đó gốc alkyl là như được định nghĩa trên đây, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng một nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "xycloalkyl" chỉ vòng alkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng.

Thuật ngữ "halogen" chỉ clo, iot, flo và brom.

Thuật ngữ "muối cộng axit được dùng" bao gồm các muối với axit vô cơ và axit hữu cơ, như axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit xitric, axit formic, axit fumaric, axit maleic, axit axetic, axit succinic, axit tartaric, axit metan-sulfonic, axit p-toluensulfonic và axit tương tự.

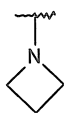
Một phương án của sáng chế là hợp chất có công thức IA:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alkoxy thấp, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó các vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó, ví dụ, các hợp chất:

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit;

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metylpyrazin-2-carboxamit;

1-(6-(azetidin-1-carbonyl)pyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrazin-2-carboxamit;

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-metoxetyl)-N-metylpyrazin-2-carboxamit;

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-hydroxyetyl)pyrazin-2-carboxamit;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-methoxyethyl)pyrazin-2-carboxamit;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)pyrazin-2-carboxamit;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-isopropylpyrazin-2-carboxamit;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit;

5-[3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindol-1-yl]-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

N-(tert-butyl)-5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrazin-2-carboxamit;

1-(5-(azetidin-1-carbonyl)pyrazin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-methoxyethyl)-N-methylpyrazin-2-carboxamit;

5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit;

N-xyclopropyl-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit;

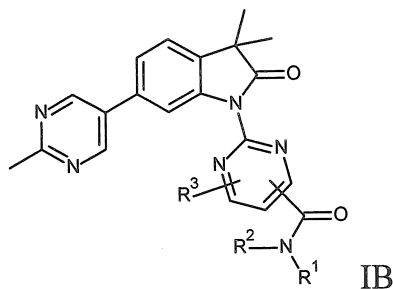
N-(3,3-difloxylobutyl)-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit;

N-xyclobutyl-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(oxetan-3-yl)pyrazin-2-carboxamit; hoặc

N-(tert-butyl)-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit.

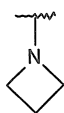
Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức IB:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alkoxy thấp, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó các vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

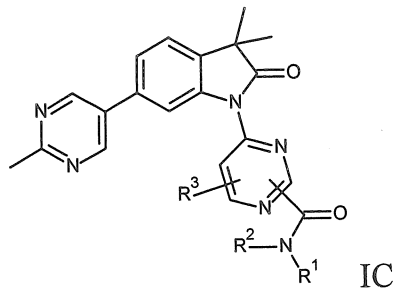
cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó, ví dụ, các hợp chất:

2-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrimidin-4-carboxamit;

2-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylpyrimidin-4-carboxamit; hoặc

2-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,5-dimethylpyrimidin-4-carboxamit.

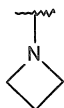
Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức IC:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alkoxy thấp, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó các vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm:



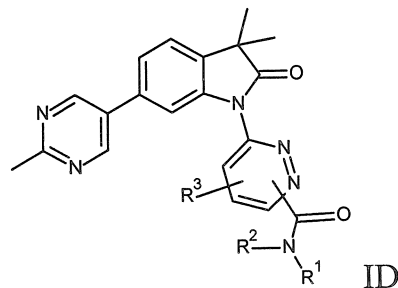
R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó, ví dụ, các hợp chất:

4-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylpyrimidin-2-carboxamit; hoặc

4-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrimidin-2-carboxamit.

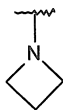
Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức ID:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alkoxy thấp, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó các vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm:

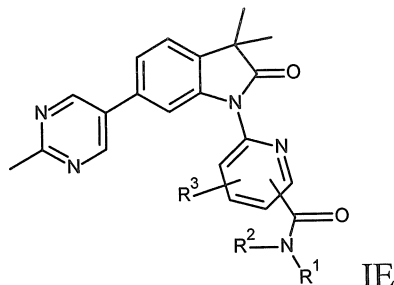


R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó, ví dụ, hợp chất:

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylpyridazin-3-carboxamid.

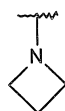
Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức IE:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alkoxy thấp, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó các vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó, ví dụ, các hợp chất:

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpicolinamit;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylpicolinamit;

N-xyclopropyl-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit;

N-(xyclopropylmethyl)-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit;

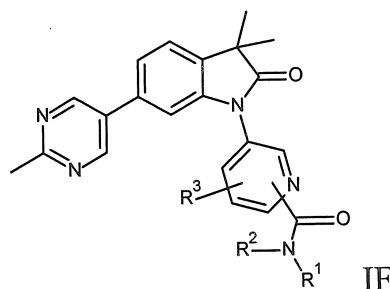
6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,3-dimethylpicolinamit;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,3-trimethylpicolinamit; hoặc

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylnicotinamit.

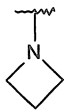
Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức IF:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alkoxy thấp, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó các vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó, ví dụ, các hợp chất:

5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetyl nicotinamit;

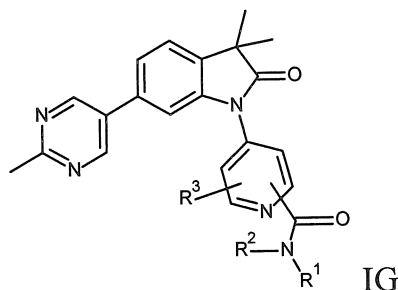
1-(5-(azetidin-1-carbonyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)nicotinamit;

5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metyl nicotinamit;
hoặc

5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,2-dimetyl nicotinamit.

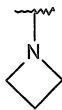
Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức IG:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alkoxy thấp, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó các vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm:



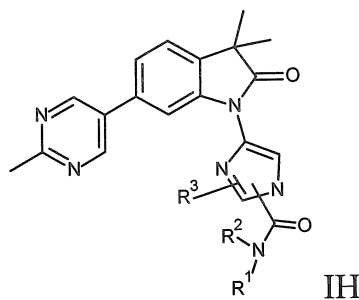
R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó, ví dụ, các hợp chất:

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,6-dimetylpicolinamit; hoặc

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metylpicolinamit.

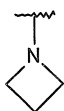
Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức IH:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, alkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ -alkoxy thấp, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó các vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó, ví dụ, các hợp chất:

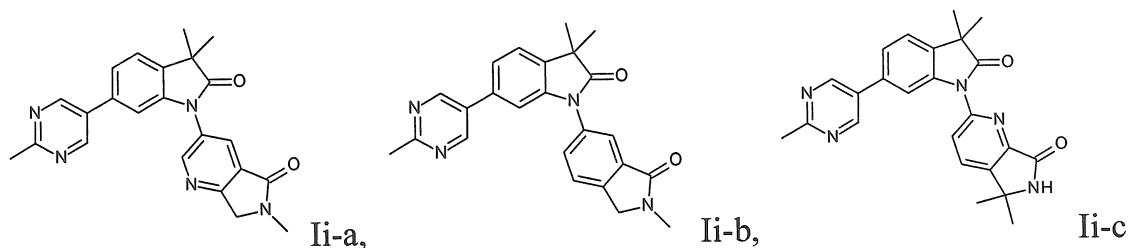
4-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,1-dimethyl-1H-imidazol-2-carboxamit; hoặc

4-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,1-trimethyl-1H-imidazol-2-carboxamit.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ii:

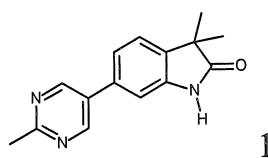
trong đó A là phenyl hoặc nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, chứa một hoặc hai nguyên tử N,

và nhóm amit $-C(O)-NR^1R^2$ cùng với hai nguyên tử cacbon liền kề từ nhóm A tạo ra vòng dung hợp thêm nữa, các hợp chất đó là:

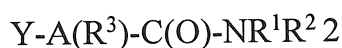


Hợp chất có công thức I và các muối được dụng của chúng có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng các quy trình được mô tả dưới đây, trong đó quy trình này bao gồm:

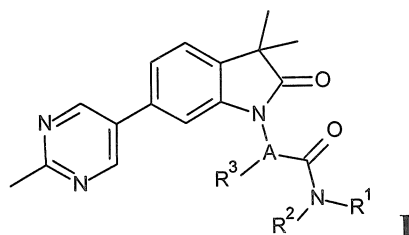
a) cho hợp chất có công thức:



phản ứng với hợp chất có công thức:

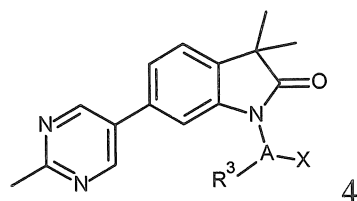


để tạo ra hợp chất có công thức:



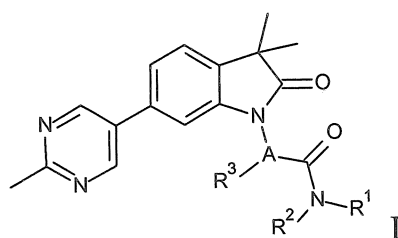
trong đó Y là Cl, Br hoặc I và các nhóm còn lại có nghĩa như được mô tả trên đây và, nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành muối cộng axit được dụng; hoặc

b) cho hợp chất có công thức:



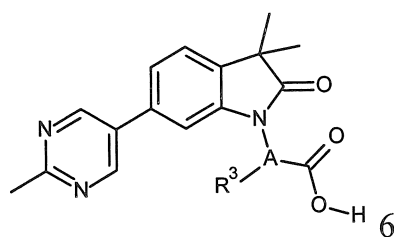
phản ứng với HNR^1R^2

bằng cách aminocarbonyl hóa khi có mặt chất xúc tác feroxen-paladi, với nguồn cacbon monoxit, ưu tiên Molybden-hexacarbonyl hoặc với khí CO (5MPa (50 bar)) để tạo ra hợp chất có công thức:



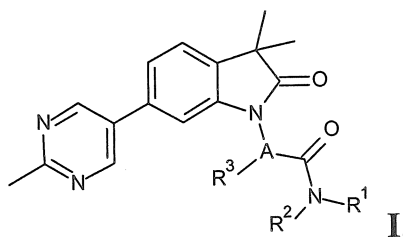
trong đó X là Cl hoặc Br và các nhóm còn lại có nghĩa như được mô tả trên đây, và, nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành muối cộng axit được dụng; hoặc

c) amit hóa hợp chất có công thức:



với HNR^1R^2

bằng cách sử dụng chất hoạt hóa, được ưu tiên là HATU hoặc TBTU, để tạo ra hợp chất có công thức I:



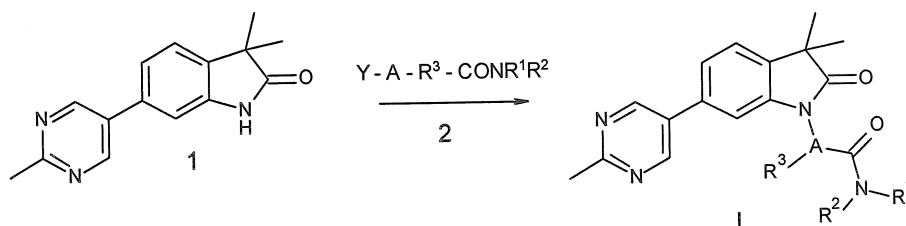
trong đó các nhóm có nghĩa như được mô tả trên đây, và,

nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành muối cộng axit được dụng.

Bước điều chế hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được tiến hành theo cách tổng hợp tuần tự hoặc đồng thời. Các quy trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ sau. Các kỹ năng được yêu cầu để thực hiện phản ứng và tinh chế các sản phẩm thu được là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả các quy trình sau đây có ý nghĩa được nêu ở trên trừ khi được chỉ ra trái ngược.

Cụ thể hơn, hợp chất có công thức I có thể được sản xuất bằng các phương pháp được nêu dưới đây, bằng các phương pháp được nêu trong các ví dụ hoặc bằng các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các bước phản ứng riêng rẽ là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Thứ tự phản ứng không bị giới hạn ở thứ tự được thể hiện trong các sơ đồ, tuy nhiên, tùy thuộc vào vật liệu bắt đầu và độ phản ứng tương ứng của chúng, thứ tự của các bước phản ứng có thể thay đổi tự do. Vật liệu bắt đầu có thể mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được nêu dưới đây, bằng các phương pháp được mô tả trong các ví dụ, hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

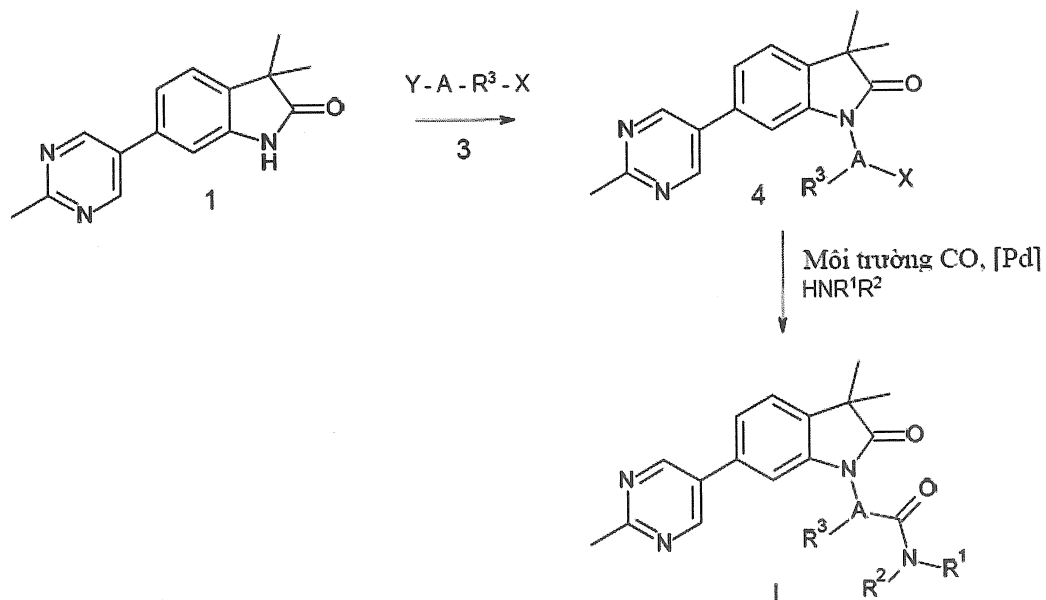
Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức I với A = pyrazin, pyrimidin, pyridazin, pyridin, imidazol được thể và các vòng dung hợp có thể được tạo ra bằng cách kết hợp hợp

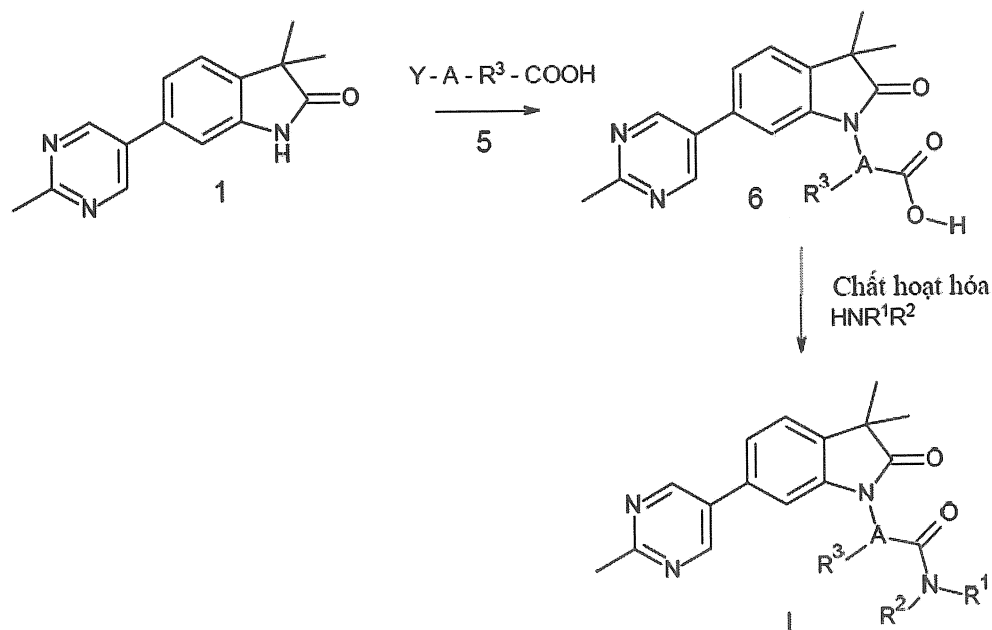
chất 1 (WO2014/202493 A1) với aryl-halogenua 2 ($Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) khi có mặt đồng(I)iodua, phối tử như N,N'-dimetyletylendiamin và bazơ, ví dụ, kali cacbonat.

Sơ đồ 2



Hợp chất có công thức 4 có thể được tổng hợp với hợp chất 1 (WO2014/202493 A1) và aryl-halogenua 3 ($Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) khi có mặt đồng(I)iodua, phối tử như N,N'-dimetyletylendiamin và bazơ, ví dụ, kali cacbonat. Hợp chất I cuối cùng có thể được điều chế từ hợp chất 4 (với $X = \text{Cl}$ hoặc Br) bằng cách aminocarbonyl hóa khi có mặt chất xúc tác feroxen-paladi, với nguồn cacbon monoxit, ưu tiên Molybden-hexacarbonyl (0,3 đương lượng) hoặc với khí CO (5MPa (50 bar)).

Sơ đồ 3



Hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 1 (WO2014/202493 A1) và axit-aryl-halogenua 5 (Y = Cl, Br, I) khi có mặt bazơ, như natri hydrua hoặc kali cacbonat. Sau đó bước amit hóa hợp chất 6 được thực hiện bằng cách sử dụng chất hoạt hóa, ưu tiên HATU hoặc TBTU để tạo ra hợp chất I được dự định.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phản thử nghiệm

Các ví dụ sau được nêu nhằm minh họa sáng chế. Chúng không nên được coi là giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ là đại diện tiêu biểu cho sáng chế.

Các ký hiệu viết tắt:

Boc, t-butyloxycarbonyl;

DIPEA, diisopropyletylamin;

DMAP, dimethylaminopyridin;

DMF, dimetylformamit;

DMSO, dimetylsulfoxit;

EDCI, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit;

EtOAc, etyl axetat;

HATU, 1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat;

HOBt, 1-hydroxybenzotriazol;

MeOH, metanol;

NMP, N-metyl-2-pyrolidon;

PMB, p-metoxibenzyl;

TBTU, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat;

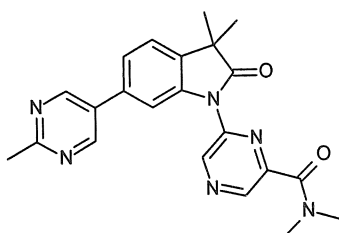
TFA, axit trifloaxetic;

THF, tetrahydrofuran.

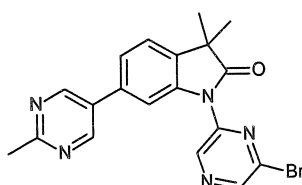
Tổng quát: Sắc ký silicagel được thực hiện bằng cách sử dụng các hộp chứa được đóng gói silicagel (cột ISOLUTE®, cột TELOSTM Flash) hoặc silica-NH₂ gel (cột TELOSTM Flash NH₂) trên ISCO Combi Flash Companion hoặc trên các cột làm bằng thủy tinh trên silicagel 60 (32-60 mắt lưới, 60Å). MS: Phổ khối (MS) được đo bằng phương pháp ion tia dương hoặc âm trên Perkin-Elmer SCIEX API 300.

Ví dụ 1

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit



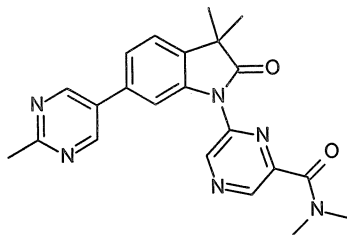
a) 1-(6-bromopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hòa tan 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (1200mg, 4,74mmol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1), 2,6-dibromopyrazin (1,35g, 568 μ mol, đương lượng: 1,2), đồng (I) iodua (90,2mg, 474 μ mol, đương lượng: 0,1), trans-N,N-dimethylxyclohexan 1,2-diamin (135mg, 149 μ l, 947 μ mol, đương lượng: 0,2) và kali cacbonat (1,31g, 9,47mmol, đương lượng: 2) trong 1,4-dioxan đã khử khí (15ml) trong môi trường trơ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C và khuấy trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng thô sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa. Kết hợp các pha hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (920mg, 47%). MS (m/z) = 412,1 [M + H]⁺

b) 6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit

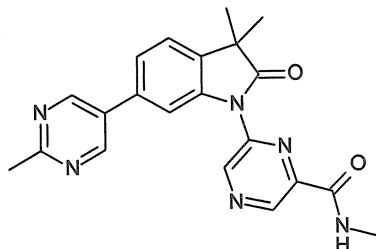


Kết hợp 1-(6-bromopyrazin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (140mg, 341 μ mol, đương lượng: 1), dimethylamin hydroclorua (41,7mg, 512 μ mol, đương lượng: 1,5), tributylamin (190mg, 243 μ l, 1,02mmol, đương lượng: 3,00), tetraethylamoni clorua (10,6mg, 64 μ mol, đương lượng: 0,188) và olybden-hexacarbonyl (25,1mg, 95,2 μ mol, đương lượng: 0,279) với dietylen glycol dimetyl ete (3ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 150°C và khuấy trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng axit clohydric 1N và nước. Rửa các pha hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

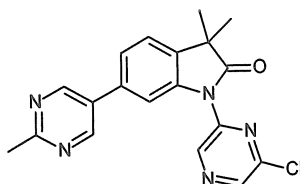
Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (60mg, 48%), MS (m/z) = 403,3 [M + H]⁺

Ví dụ 2

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrazin-2-carboxamit

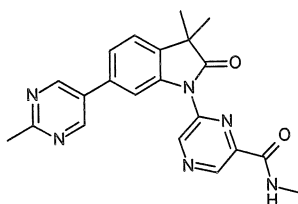


a) 1-(6-Chloropyrazin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Kết hợp 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (3g, 11,8mmol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1), 2-bromo-6-clopyrazin (2,98g, 15,4mmol, đương lượng: 1,30), đồng (I) iodua (226mg, 1,18mmol, đương lượng: 0,10), kali cacbonat (3,27g, 23,7mmol, đương lượng: 2) và trans-N,N-dimethylxyclohexan 1,2-diamin (347mg, 385 μ l, 2,37mmol, đương lượng: 0,20) với 1,4-dioxan đã khử khí (30ml) trong môi trường trơ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C và khuấy trong 20 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước và nước muối và cuối cùng là làm khô trên natri sulfat, sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (2g, 46%). MS (m/z) = 366,2 [M + H]⁺.

b) 6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrazin-2-carboxamit

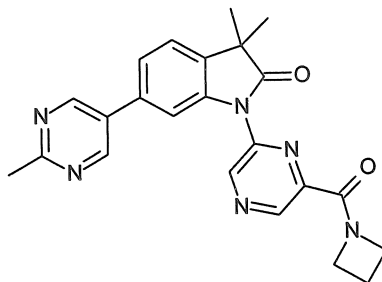


Trong lò phản ứng thủy nhiệt, kết hợp 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (1000mg, 2,73mmol, đương lượng: 1), sản phẩm cộng 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (178mg, 218 μ mol, đương lượng: 0,0798), metylamin hydroclorua (277mg, 4,1mmol, đương lượng: 1,5), trietylamin (836mg, 1,15ml, 4,1mmol, đương lượng: 3) với tetrahydrofuran (20ml) và khuấy trong môi trường cacbon monoxit ở 50 at, nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (900mg, 84%).

$$MS (m/z) = 389,3 [M + H]^+.$$

Ví dụ 3

1-(6-(Azetidin-1-carbonyl)pyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

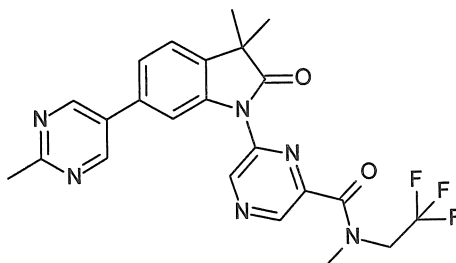


Kết hợp 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (140mg, 383 μ mol, đương lượng: 1, Ví dụ 2a), azetidin (26,8mg, 31,6 μ l, 459 μ mol, đương lượng: 1,2), tributylamin (78mg, 100 μ l, 421 μ mol, đương lượng: 1,1), tetraetylamoni clorua (12,7mg, 76,5 μ mol, đương lượng: 0,2) và molybdenhexacarbonyl (20,2mg, 76,5 μ mol, đương lượng: 0,2) với dietylen glycol dimetyl ete (2,8ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 150°C và khuấy trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng axit clohydric 1N và nước. Rửa các pha hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cặn bằng sắc ký trên silicagel, tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (28mg, 17%). $MS (m/z) = 415,2 [M + H]^+.$

Ví dụ 4

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrazin-2-carboxamit

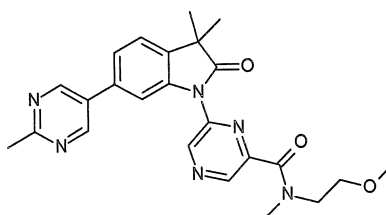


Kết hợp 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (140mg, 383 μ mol, đương lượng: 1, Ví dụ 2a), metyl(2,2,2-trifloetyl)amin hydroclorua (68,7mg, 459 μ mol, đương lượng: 1,2), tributylamin (156mg, 200 μ l, 842 μ mol, đương lượng: 2,2) tetraethylamoni clorua (12,7mg, 76,5 μ mol, đương lượng: 0,2), molybden-hexacarbonyl (20,2mg, 76,5 μ mol, đương lượng: 0,2) với dietylen glycol dimetyl ete (2,8ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 150°C và khuấy trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng axit clohydric 1N và nước. Rửa các pha hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel, tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (25mg, 13%). MS (m/z) = 471,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 5

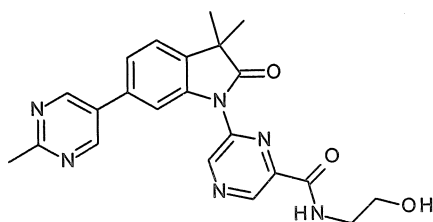
6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-metoxyletyl)-N-metylpyrazin-2-carboxamit



Ví dụ 5 được điều chế từ 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 2a) và 2-metoxy-N-metyletanamin tương tự với ví dụ 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (32%) dưới dạng dầu không màu. MS (m/z) = 447,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 6

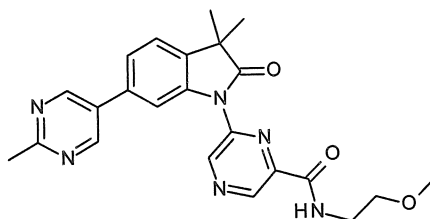
6-(3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-hydroxyetyl)pyrazin-2-carboxamit



Ví dụ 6 được điều chế từ 1-(6-bromopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 1a) và etanolamin tương tự với ví dụ 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 419,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 7

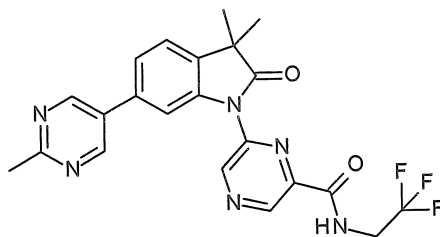
6-(3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-metoxetyl)pyrazin-2-carboxamit



Ví dụ 7 được điều chế từ 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 2a) và 2-metoxyetanamin tương tự với ví dụ 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (36%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z) = 433,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 8

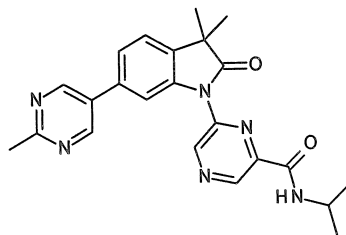
6-(3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrazin-2-carboxamit



Ví dụ 8 được điều chế từ 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 2a) và 2,2,2-trifloetanamin tương tự với ví dụ 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z) = 457,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 9

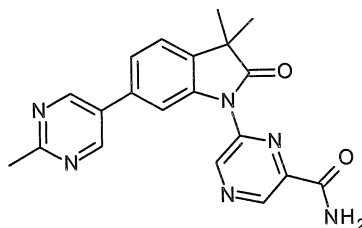
6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-isopropylpyrazin-2-carboxamit



Ví dụ 9 được điều chế từ 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 2a) và propan-2-amin tương tự với ví dụ 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 417,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 10

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit



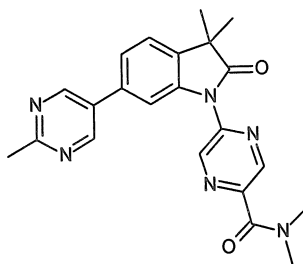
Kết hợp 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (140mg, 383μmol, đương lượng: 1, Ví dụ 2a), amoniac 7M trong MeOH (547μl,

3,83mmol, đương lượng: 10), tributylamin (78mg, 100 μ l, 421 μ mol, đương lượng: 1,1), tetraethylamoni clorua (12,7mg, 76,5 μ mol, đương lượng: 0,2) và molybdenhexacarbonyl (20,2mg, 76,5 μ mol, đương lượng: 0,2) với dietylen glycol dimetyl ete (2,8ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C và khuấy trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng axit clohydric 1N và nước. Rửa các pha hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

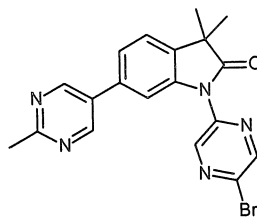
Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, 14%), MS (m/z) = 375,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 11

5-[3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindol-1-yl]-dimetylpyrazin-2-carboxamit



a) 1-(5-bromopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

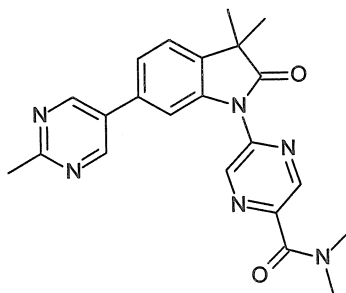


Hòa tan 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (600mg, 2,37mmol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1), 2,5-dibromopyrazin (676mg, 2,84mmol, đương lượng: 1,2), đồng (I) iodua (45,1mg, 237 μ mol, đương lượng: 0,1), trans-N,N-dimetylxyclohexan 1,2- diamin (67,4mg, 74,7 μ l, 474 μ mol, đương lượng: 0,2) và kali cacbonat (655mg, 4,74mmol, đương lượng: 2) trong 1,4-dioxan đã khử khí (8ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 16 giờ trong môi trường trơ. Rót hỗn hợp phản ứng vào natri cacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2

lần). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước và nước muối và cuối cùng là làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cực bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (328mg, 33%), MS (m/z) = 412,2 [M + H]⁺.

b) 5-[3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindol-1-yl]-dimetylpyrazin-2-carboxamit

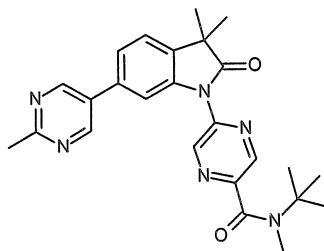


Kết hợp 1-(5-bromopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (328mg, 799μmol, đương lượng: 1), dimetylamin hydroclorua (97,8mg, 1,2mmol, đương lượng: 1,5), tributylamin (445mg, 570μl, 2,4mmol, đương lượng: 3,00), tetraethylamoni clorua (24,8mg, 150μmol, đương lượng: 0,187) và molybden-hexacarbonyl (58,8mg, 223μmol, đương lượng: 0,278) với dietylen glycol dimetyl ete (6,56ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 150°C và khuấy trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng axit clohydric 1N và nước. Rửa các pha hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cực bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (105mg, 32%), MS (m/z) = 403,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 12

N-(tert-butyl)-5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metylpyrazin-2-carboxamit

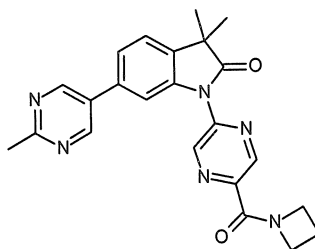


Kết hợp 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (200mg, 790 μ mol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1), 5-bromo-N-(tert-butyl)-N-methylpyrazin-2-carboxamit (322mg, 1,18mmol, đương lượng: 1,50), kali cacbonat (218mg, 1,58mmol, đương lượng: 2,00), đồng (I) iodua (15mg, 79 μ mol, đương lượng: 0,10) và N1,N2-dimetyletan-1,2-diamin (14,1mg, 17,2 μ l, 158 μ mol, đương lượng: 0,20) với axetonitril đã khử khí (6ml) trong môi trường nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C và khuấy trong 24 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng thô xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng natri cacbonat bão hòa và nước. Kết hợp các pha hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (320mg, 91%). MS (m/z) = 445,3 [M + H]⁺

Ví dụ 13

1-(5-(Azetidin-1-carbonyl)pyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Kết hợp 1-(5-bromopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (140mg, 341 μ mol, đương lượng: 1, Ví dụ 11a), azetidin (28,2 μ l, 409 μ mol, đương lượng: 1,2), tributylamin (69,6mg, 89,2 μ l, 375 μ mol, đương lượng: 1,1), tetraethylamoni clorua (11,3mg, 68,2 μ mol, đương lượng: 0,2) và molybden-

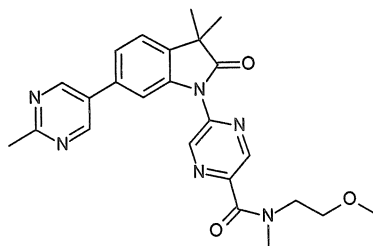
hexacarbonyl (18mg, 68,2 μ mol, đương lượng: 0,2) với dietylen glycol dimetyl ete (2,8ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 150°C và khuấy trong 20 giờ.

Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không và sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng axit clohydric 1N và nước. Rửa các pha hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel, tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (27mg, 19%), MS (m/z) = 415,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 14

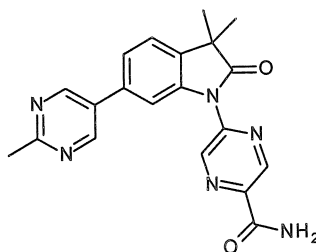
5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-metoxyletylet)-N-metylpyrazin-2-carboxamid



Ví dụ 14 được điều chế từ 1-(5-bromopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 11a) và 2-metoxyletylet-N-metyletanamin tương tự với ví dụ 13 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (26%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z) = 447,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 15

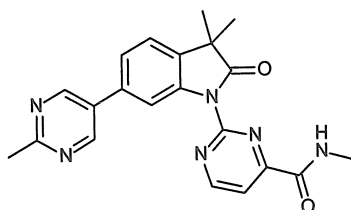
5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamid



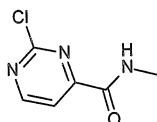
Ví dụ 15 được điều chế từ 1-(5-bromopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 11a) tương tự với ví dụ 10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 375,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 16

2-(3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrimidin-4-carboxamit



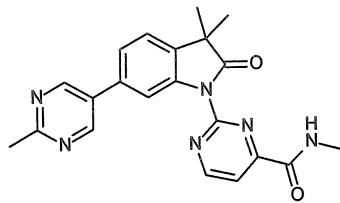
a) 2-clo-N-methylpyrimidin-4-carboxamit



Kết hợp axit 2-clopyrimidin-4-carboxylic (100mg, 631 μ mol, đương lượng: 1), thionyl clorua (82,5mg, 50,6 μ l, 694 μ mol, đương lượng: 1,1) và dimetylformamit (4,61mg, 4,88 μ l, 63,1 μ mol, đương lượng: 0,1) với toluen (2,1ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 120°C và khuấy trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (4,2ml). Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (245mg, 330 μ l, 1,89mmol, đương lượng: 3) và metanamin hydroclorua (46,8mg, 694 μ mol, đương lượng: 1,1) vào ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (25ml) và được chiết bằng diclometan (2 x 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ trên natri sulfat và cô trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cực bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (78mg, 72%). MS (m/z) = 172,2 [M + H]⁺.

b) 2-(3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrimidin-4-carboxamit

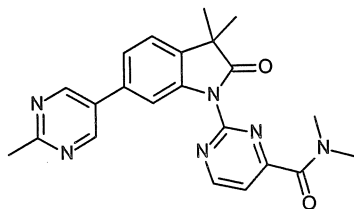


Trong ống áp suất, sục khí argon qua huyền phù chứa 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100mg, 395 μ mol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1), 2-clo-N-metylpyrimidin-4-carboxamit (75mg, 437 μ mol, đương lượng: 1,11) và xesi cacbonat (193mg, 592 μ mol, đương lượng: 1,5) trong 1,4-dioxan (3,95ml) trong 5 phút. Bổ sung xantphos (22,8mg, 39,5 μ mol, đương lượng: 0,1) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (36,2mg, 39,5 μ mol, đương lượng: 0,1) vào và bịt kín ống và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C qua đêm trong môi trường khí argon. Bổ sung Xantphos (22,8mg, 39,5 μ mol, đương lượng: 0,1) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (36,2mg, 39,5 μ mol, đương lượng: 0,1) một lần nữa trong môi trường khí argon và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C trong 24 giờ.

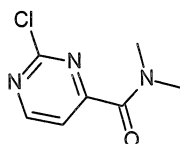
Làm bay hơi phần cạn trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (110mg, 71%), MS (m/z) = 389,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 17

2-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-4-carboxamit



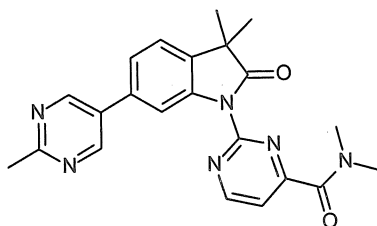
a) 2-clo-N,N-dimetylpyrimidin-4-carboxamit



Ví dụ 17a được điều chế từ axit 2-clopyrimidin-4-carboxylic với dimethylamin hydroclorua tương tự với ví dụ 16a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (73%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

MS (m/z) = 186,1 [(M+H)⁺].

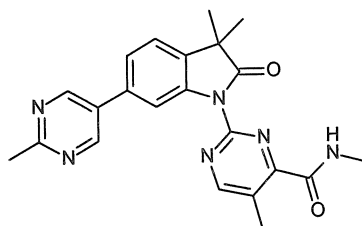
b) 2-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-4-carboxamit



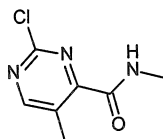
Ví dụ 17b được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (WO2014/202493 A1) với 2-clo-N,N-dimetylpyrimidin-4-carboxamit tương tự với ví dụ 16b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (68%) dưới dạng chất rắn màu vàng.
MS (m/z) = 403,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 18

2-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,5-dimetylpyrimidin-4-carboxamit



a) 2-clo-N,5-dimetylpyrimidin-4-carboxamit

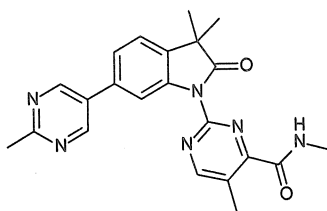


Kết hợp axit 2-clo-5-metylpyrimidin-4-carboxylic (40mg, 232μmol, đương lượng: 1), oxalyl clorua (88,3mg, 60,9μl, 695μmol, đương lượng: 3) và dimetylformamit (1,69mg, 1,79μl, 23,2μmol, đương lượng: 0,1) với diclometan

(2,32ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (2,32ml) và bổ sung N,N-diisopropyletylamin (89,9mg, 121 μ l, 695 μ mol, đương lượng: 3) và metanamin hydroclorua (17,2mg, 255 μ mol, đương lượng: 1,1) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (25ml) và được chiết bằng diclometan (2 x 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (46mg, 100%). MS (m/z) = 186,1 [M + H]⁺.

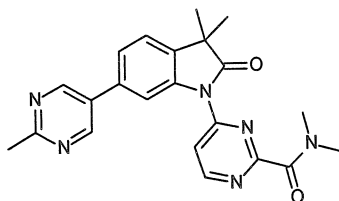
b) 2-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,5-dimetylpyrimidin-4-carboxamit



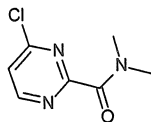
Ví dụ 18b được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (WO2014/202493 A1) với 2-clo-N,5-dimetylpyrimidin-4-carboxamit tương tự với ví dụ 16b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (58%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (m/z) = 403,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 19

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-carboxamit



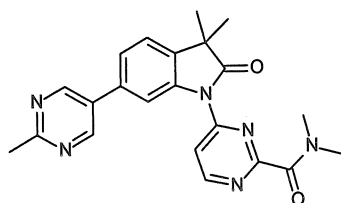
a) 4-clo-N,N-dimetylpyrimidin-2-carboxamit



Kết hợp axit 4-clopyrimidin-2-carboxylic (600mg, 3,78mmol, đương lượng: 1), 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni tetraflororat (1,46g, 4,54mmol, đương lượng: 1,20) và N,N-diisopropyletylamin (2,5g, 3,37ml, 18,9mmol, đương lượng: 5,00) với dimetylformamit khô (10ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút, sau đó bổ sung dimetylamin hydroclorua (346mg, 4,16mmol, đương lượng: 1,10) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 22°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không. Pha loãng phần cặn với natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng diclometan (2 lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu cam (8%). MS (m/z) = 186,1 [M + H]⁺.

b) 4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-carboxamit

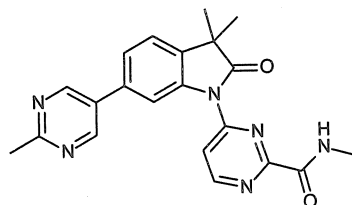


Kết hợp 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (70mg, 276μmol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1) và natri hydrua (12,2mg, 304μmol, đương lượng: 1,10) với dimetylaxetamit (2ml). Bổ sung 4-clo-N,N-dimetylpyrimidin-2-carboxamit (56,4mg, 304μmol, đương lượng: 1,10) vào sau 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C và khuấy trong 24 giờ trong môi trường nitơ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không. Pha loãng phần cặn với natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Rửa các pha hữu cơ đã kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

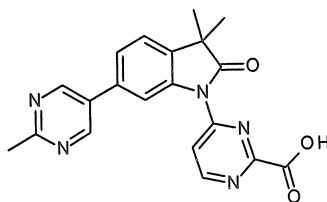
Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (15mg, 12%). MS (m/z) = 403,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 20

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metylpyrimidin-2-carboxamit

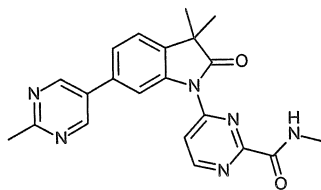


a) axit 4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrimidin-2-carboxylic



Kết hợp 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (150mg, 592μmol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1) với dimetylformamit (2ml). Bổ sung natri hydrua (59,2mg, 1,48mmol, đương lượng: 2,50) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó bổ sung axit 4-clopyrimidin-2-carboxylic (98,6mg, 622μmol, đương lượng: 1,05) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không. Rót phần còn lại vào natri bicacbonat bão hòa và rửa bằng etyl axetat (2 lần). Axit hóa lớp nước bằng axit clohydric 2N và sau đó chiết ngược lại bằng etyl axetat (3 lần). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (135mg, 48%). MS (m/z) = 376,2 [M + H]⁺.

b) 4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metylpyrimidin-2-carboxamit

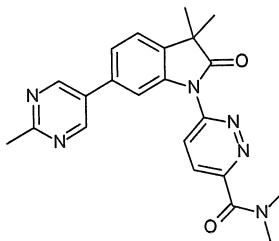


Kết hợp axit 4-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrimidin-2-carboxylic (70mg, 186 μ mol, đương lượng: 1), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni tetraflororat (92,6mg, 280 μ mol, đương lượng: 1,50) và *N,N*-diisopropyletylamin (72,3mg, 97,7 μ l, 559 μ mol, đương lượng: 3,00) với dimetylformamit (3ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút sau đó bổ sung metanamin 2M trong tetrahydrofuran (112 μ l, 224 μ mol, đương lượng: 1,20) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó bổ sung 1 đương lượng của từng chất phản ứng một lần nữa và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không. Sau đó pha loãng sản phẩm thô với natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Rửa các pha hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

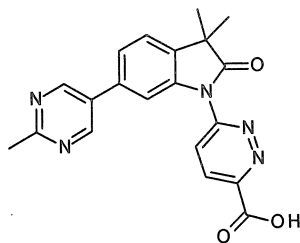
Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng bột màu trắng (20mg, 24%). MS (*m/z*) = 389,3 [*M* + *H*]⁺.

Ví dụ 21

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-*N,N*-dimethylpyridazin-3-carboxamit

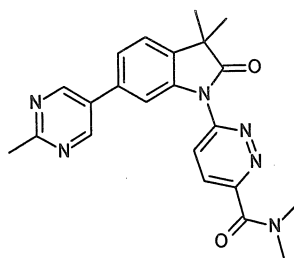


a) axit 6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyridazin-3-carboxylic



Kết hợp 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (500mg, 1,97mmol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1) với dimetylaxetamit (6ml). Bổ sung kali cacbonat (409mg, 2,96mmol, đương lượng: 1,50) sau đó là metyl 6-clopyridazin-3-carboxylat (443mg, 2,57mmol, đương lượng: 1,30) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C và khuấy trong 3 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chân không. Cho phần cặn vào natri bicacbonat bão hòa và rửa bằng etyl axetat (2 lần). Axit hóa lớp nước bằng axit clohydric 2N và sau đó chiết ngược lại bằng etyl axetat (3 lần). Kết hợp các lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu nâu (29%). MS (m/z) = 376,2 [M + H]⁺.

b) 6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpyridazin-3-carboxamit



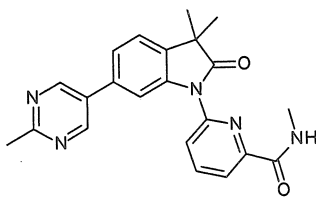
Kết hợp axit 6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyridazin-3-carboxylic (215mg, 573μmol, đương lượng: 1), 1-[bis(dimetylaminometylen)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (444mg, 1,15mmol, đương lượng: 2,00) và N,N-diisopropyletylamin (453mg, 612μl, 3,44mmol, đương lượng: 6,00) với dimetylformamit (4ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó bổ sung dimetylamin hydroclorua (71,5mg, 859μmol, đương lượng: 1,50) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chân không. Sau đó pha loãng phần cặn với natri bicacbonat bão hòa

và được chiết bằng ethyl axetat (2 lần). Rửa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel, tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (30mg, 13%). MS (m/z) = 403,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 22

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpicolinamit



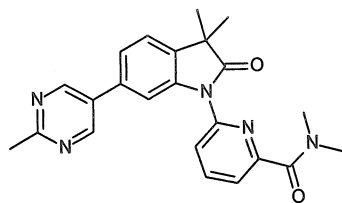
Trong ống áp suất, sục khí argon qua huyền phù chứa 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (50mg, 197μmol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1), 6-clo-N-methylpicolinamit (40,4mg, 237μmol, đương lượng: 1,2) và xesi cacbonat (83,6mg, 257μmol, đương lượng: 1,3) trong dioxan (987μl) trong 5 phút. Bổ sung Xantphos (22,8mg, 39,5μmol, đương lượng: 0,2) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (36,2mg, 39,5μmol, đương lượng: 0,2) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 120°C trong 1 ngày trong điều kiện khí argon.

Làm bay hơi phân cận trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, tiếp đó là HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (45mg, 58%).

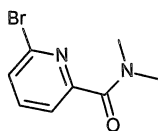
MS (m/z) = 388,2 [M + H]⁺.

Ví dụ 23

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylpicolinamit



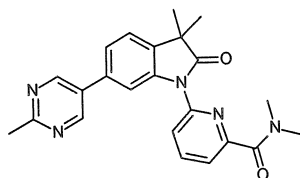
a) 6-Bromo-N,N-dimethylpicolinamit



Ví dụ 23a được điều chế từ axit 6-bromopicolinic với dimethylamin hydroclorua tương tự với ví dụ 16a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (64%) dưới dạng dầu màu vàng.

MS (m/z) = 229/231 [(M+H)⁺].

b) 6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylpicolinamit

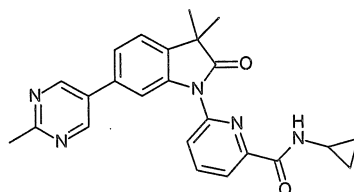


Trong ống áp suất, sục khí argon qua huyền phù chứa 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (80mg, 316μmol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1), 6-bromo-N,N-dimethylpicolinamit (109mg, 474μmol, đương lượng: 1,5) và kali cacbonat (87,3mg, 632μmol, đương lượng: 2) trong axetonitril (1,58ml) trong 5 phút. Bổ sung đồng (I) iodua (12mg, 63,2μmol, đương lượng: 0,2) và N,N'-dimetyletylendiamin (7,59mg, 8,45μl, 126μmol, đương lượng: 0,4) vào, bịt kín ống và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 120°C qua đêm trong điều kiện khí argon.

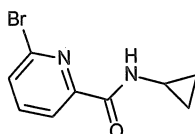
Làm bay hơi phần cặn trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (125mg, 95%), MS (m/z) = 402,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 24

N-xyclopropyl-6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit



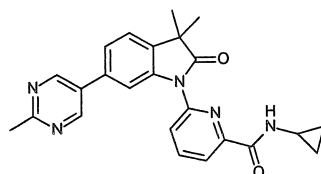
a) 6-Bromo-N-xyclopropylpicolinamit



Ví dụ 24a được điều chế từ axit 6-bromopicolinic với xyclopropanamin tương tự với ví dụ 16a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng.

MS (m/z) = 241/243 [(M+H)⁺].

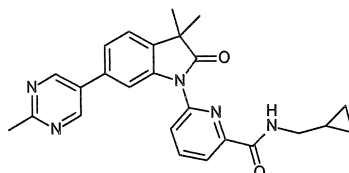
b) N-xyclopropyl-6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit



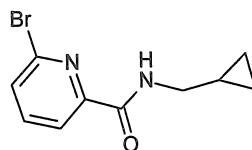
Ví dụ 24b được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 6-bromo-N-xyclopropylpicolinamit tương tự với ví dụ 23b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (98%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS (m/z) = 414,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 25

N-(Xyclopropylmetyl)-6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit

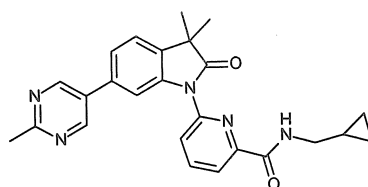


a) 6-Bromo-N-(xyclopropylmetyl)picolinamit



Ví dụ 24a được điều chế từ axit 6-bromopicolinic với xyclopropylmetanamin hydroclorua tương tự với ví dụ 16a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (72%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z) = 255/257 [(M+H)⁺].

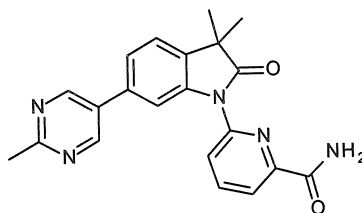
b) N-(xyclopropylmetyl)-6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit



Ví dụ 25b được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 6-bromo-N-(xyclopropylmetyl)picolinamit tương tự với ví dụ 23b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (99%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS (m/z) = 428,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 26

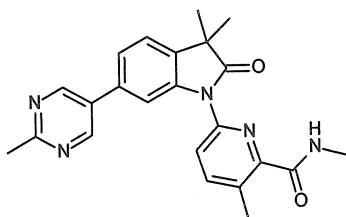
6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit



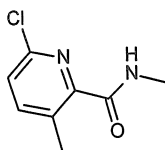
Ví dụ 26 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 6-bromopicolinamit tương tự với ví dụ 23b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 374,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 27

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,3-dimethylpicolinamit



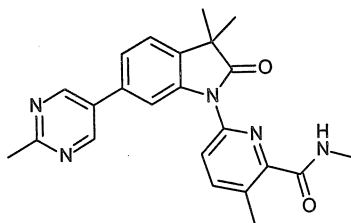
a) 6-clo-N,3-dimethylpicolinamit



Ví dụ 27a được điều chế từ axit 6-clo-3-methylpicolinic với metanamin hydroclorua tương tự với ví dụ 16a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (70%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (m/z) = 185,0 [(M+H)⁺].

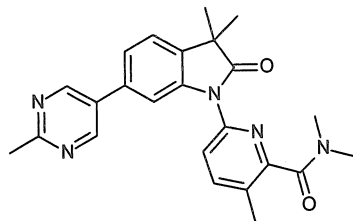
b) 6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,3-dimethylpicolinamit



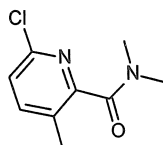
Ví dụ 27b được điều chế từ 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 6-clo-N,3-dimethylpicolinamit tương tự với ví dụ 22 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (79%) dưới dạng chất rắn màu cam. MS (m/z) = 402,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 28

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,3-trimethylpicolinamit

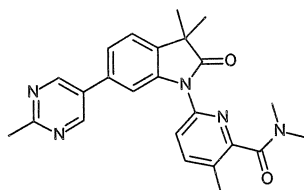


a) 6-clo-N,N,3-trimethylpicolinamit



Ví dụ 28a được điều chế từ axit 6-clo-3-methylpicolinic với dimethylamin hydroclorua tương tự với ví dụ 16a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (77%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z) = 199,1 $[(M+H)^+]$.

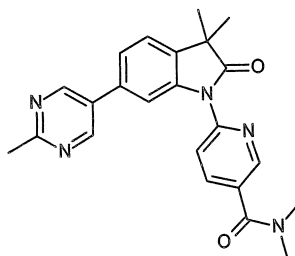
b) 6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,3-trimethylpicolinamit



Ví dụ 28b được điều chế từ 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 6-clo-N,N,3-trimethylpicolinamit tương tự với ví dụ 22 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (91%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z) = 416,2 $[(M+H)^+]$.

Ví dụ 29

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylnicotinamit

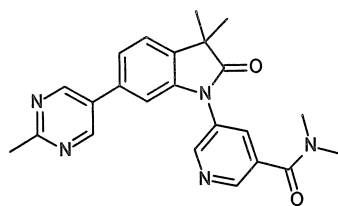


Kết hợp 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100mg, 395 μ mol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1) với dimetylaxetamit (2ml). Bổ sung kali cacbonat (109mg, 790 μ mol, đương lượng: 2,00) và 6-clo-N,N-dimetylnicotinamit (87,5mg, 474 μ mol, đương lượng: 1,20) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C và khuấy trong hơn 4 ngày. Rót hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat sau đó lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cận bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng bột màu trắng (70mg, 44%). MS (m/z) = 402,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 30

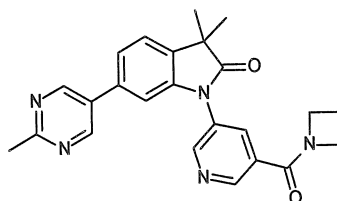
5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylnicotinamit



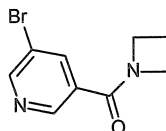
Ví dụ 30 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 5-bromo-N,N-dimetylnicotinamit ([292170-96-8]) tương tự với ví dụ 1a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 402,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 31

1-(5-(Azetidin-1-carbonyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

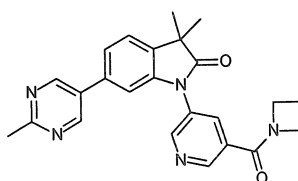


a) Azetidin-1-yl(5-bromopyridin-3-yl)metanon



Ví dụ 31a được điều chế từ axit 5-bromonicotinic với azetidin tương tự với ví dụ 19a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (87%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z) = 242,9 $[(M+H)^+]$.

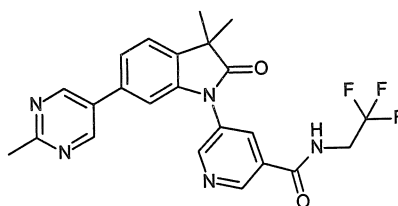
b) 1-(5-(Azetidin-1-carbonyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



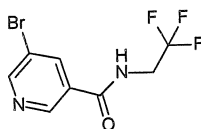
Ví dụ 31b được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với azetidin-1-yl(5-bromopyridin-3-yl)metanon tương tự với ví dụ 1a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z) = 414,2 $[(M+H)^+]$.

Ví dụ 32

5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)nicotinamit



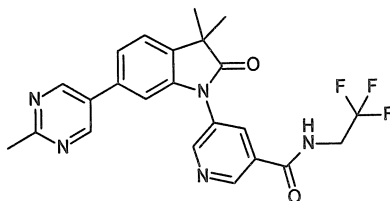
a) 5-Bromo-N-(2,2,2-trifloetyl)nicotinamit



Ví dụ 32a được điều chế từ axit 5-bromonicotinic với 2,2,2-trifloetylamin tương tự với ví dụ 19a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

MS (m/z) = 285,0 [(M+H)⁺].

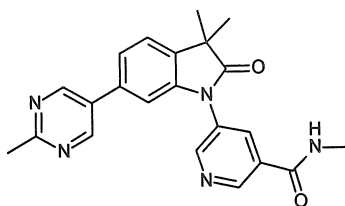
b) 5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)nicotinamit



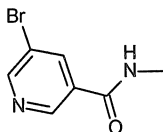
Ví dụ 32b được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 5-bromo-N-(2,2,2-trifloetyl)nicotinamit tương tự với ví dụ 1a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z) = 456,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 33

5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metyl nicotinamit



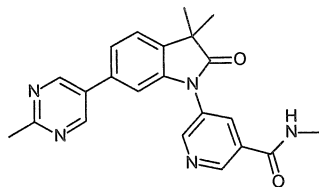
a) 5-Bromo-N-metyl nicotinamit



Ví dụ 33a được điều chế từ axit 5-bromonicotinic với metylamin hydroclorua tương tự với ví dụ 19a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (95%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS (m/z) = 214,9 [(M+H)⁺].

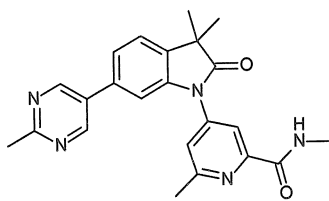
b) 5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metyl nicotinamit



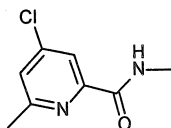
Ví dụ 33b được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 5-bromo-N-metylnicotinamit tương tự với ví dụ 1a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 388,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 34

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,6-dimetylpicolinamit



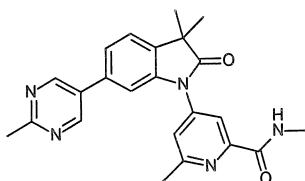
a) 4-clo-N,6-dimetylpicolinamit



Ví dụ 34a được điều chế từ axit 4-clo-6-metylpicolinic với metanamin hydroclorua tương tự với ví dụ 16a để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (m/z) = 185,0 [(M+H)⁺].

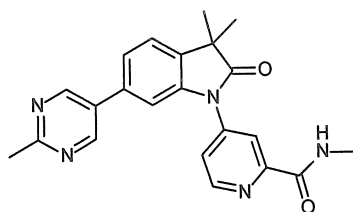
b) 4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,6-dimetylpicolinamit



Ví dụ 34b được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 4-clo-N,6-dimethylpicolinamit tương tự với ví dụ 22 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (84%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z) = 402,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 35

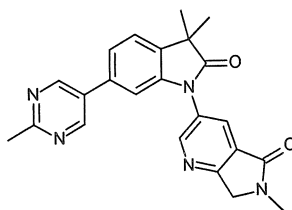
4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpicolinamit



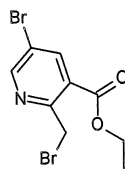
Ví dụ 35 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 4-clo-N-methylpicolinamit tương tự với ví dụ 16b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 388,2 [(M+H)⁺].

Ví dụ 36

3-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-5-on



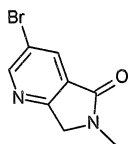
a) Etyl 5-bromo-2-(bromometyl)nicotinat



Kết hợp etyl 5-bromo-2-metyl nicotinat (400mg, 1,64mmol, đương lượng: 1), N-bromosuccinimit (417mg, 2,29mmol, đương lượng: 1,4) và benzoyl peroxit (15,9mg, 49,2μmol, đương lượng: 0,03) với cacbon tetraclorea (5ml). Gia nhiệt hỗn

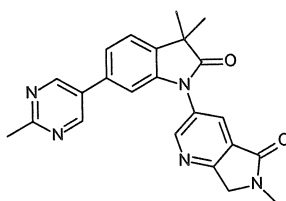
hợp phản ứng đến 80°C và khuấy trong 20 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống 23°C, pha loãng bằng 30ml etyl axetat, rửa bằng nước và natri thiosulfat. Làm khô các lớp hữu cơ trên natri sulfat và cô trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn (520mg, 98%) mà không tinh chế thêm.

b) 3-Bromo-6-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on



Kết hợp etyl 5-bromo-2-(bromometyl)nicotinat (520mg, 1,61mmol, đương lượng: 1) và metylamin (8,05ml, 16,1mmol, đương lượng: 10) với metanol (3,25ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không. Tinh chế phân cực bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (120mg, 32%). MS (m/z) = 227,1 [M + H]⁺.

c) 3-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on

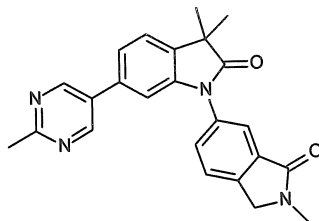


Kết hợp 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100mg, 395μmol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1), 3-bromo-6-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on (117mg, 513μmol, đương lượng: 1,30), đồng (I) iodua (7,52mg, 39,5μmol, đương lượng: 0,10), kali cacbonat (109mg, 790μmol, đương lượng: 2,00) và trans-N,N-dimetylxyclohexan 1,2- diamin (11,6mg, 12,8μl, 79μmol, đương lượng: 0,20) với 1,4-dioxan đã khử khí (1,2ml) trong môi trường khí argon. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C và khuấy trong 20 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Kết hợp các lớp hữu cơ và rửa bằng nước và nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat sau đó lọc và cô trong điều kiện chân không. Tinh chế phân cực bằng sắc ký trên silicagel để

tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (100mg, 63%). MS (m/z) = 400,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 37

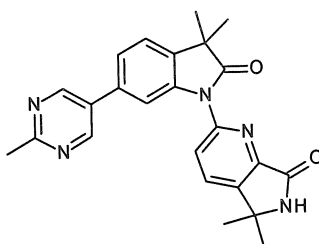
3,3-dimetyl-1-(2-metyl-3-oxoisindolin-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



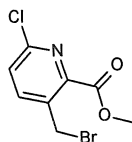
Ví dụ 37 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 6-bromo-2-metylisindolin-1-on tương tự với ví dụ 36 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (44%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. MS (m/z) = 399,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 38

2-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoisindolin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-7(6H)-on



a) Metyl 3-(bromometyl)-6-clopicolinat

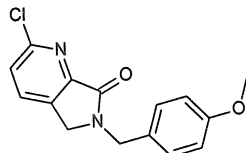


Hòa tan metyl 6-clo-3-metylpicolinat (100mg, 539μmol, đương lượng: 1) và N-bromosuccinimide (95,9mg, 539μmol, đương lượng: 1) trong 1,2-dicloetan (1,1ml) trong môi trường khí argon. Sau đó bổ sung azobisisobutyronitril (8,85mg, 53,9μmol, đương lượng: 0,1) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong 3 ngày, sau

đó bổ sung thêm 2 hợp chất N-bromosuccinimit và azobisisobutyronitril. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chân không.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (92mg, 64%). MS (m/z) = 266,0 [M + H]⁺.

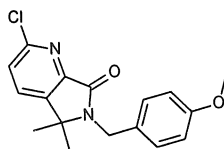
b) 2-clo-6-(4-metoxymethyl)-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-7(6H)-on



Hòa tan metyl 3-(bromometyl)-6-clopicolinat (92mg, 348μmol, đương lượng: 1) trong tetrahydrofuran (1,39ml). Bổ sung (4-metoxymethyl)metanamin (57,3mg, 54,5μl, 417μmol, đương lượng: 1,2) và N,N-diisopropyletylamin (89,9mg, 121μl, 696μmol, đương lượng: 2) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chân không.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (69mg, 69%). MS (m/z) = 289,2 [M + H]⁺.

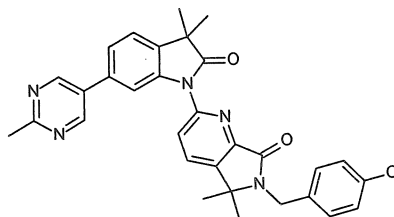
c) 2-clo-6-(4-metoxymethyl)-5,5-dimetyl-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-7(6H)-on



Kết hợp 2-clo-6-(4-metoxymethyl)-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-7(6H)-on (70mg, 242μmol, đương lượng: 1) với tetrahydrofuran (1,21ml). Bổ sung từ từ natri hydrua (29,1mg, 727μmol, đương lượng: 3) vào ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó bổ sung metyl iodua (172mg, 75,8μl, 1,21mmol, đương lượng: 5) vào ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào 25ml nước và được chiết bằng etyl axetat (2 x 25ml). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên natri sulfat và cô trong điều kiện chân không.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (48mg, 62%). MS (m/z) = 317,2 [M + H]⁺.

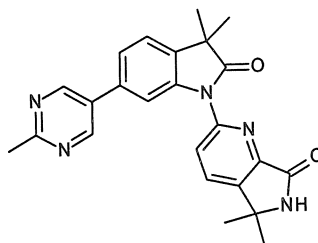
d) 2-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-(4-methoxybenzyl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-7(6H)-on



Huyền phù chứa 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (0,035g, 138 μ mol, đương lượng: 1, WO2014/202493 A1), 2-clo-6-(4-methoxybenzyl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-7(6H)-on (48,1mg, 152 μ mol, đương lượng: 1,1) và xesi cacbonat (58,5mg, 180 μ mol, đương lượng: 1,3) trong dioxan (1,38ml) được phun khí argon trong 5 phút. Sau đó bổ sung xantphos (16mg, 27,6 μ mol, đương lượng: 0,2) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (25,3mg, 27,6 μ mol, đương lượng: 0,2) vào, bịt kín ống và gia nhiệt phản ứng đến 120°C trong 24 giờ. Cô hỗn hợp thô trong điều kiện chân không.

Tinh chế phân cực bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn vô định hình màu nâu nhạt (64mg, 86%). MS (m/z) = 414,3 [M + H]⁺.

e) 2-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-7(6H)-on



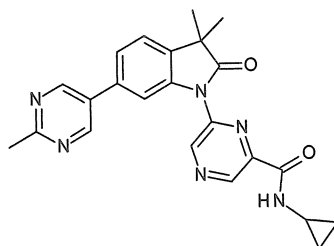
Gia nhiệt dung dịch chứa 2-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-(4-methoxybenzyl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-7(6H)-on (0,057g, 107 μ mol, đương lượng: 1) trong axit trifloaxetic (731mg, 494 μ l, 6,41mmol, đương lượng: 60) từ 110°C đến 125°C trong ống kín trong 3 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và nước và bazơ hóa bằng dung dịch natri cacbonat trong nước 1M. Chiết hỗn hợp 2 lần bằng etyl axetat và rửa các lớp hữu cơ

bằng dung dịch natri cacbonat trong nước 1M. Làm khô các lớp hữu cơ đã kết hợp với natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện chân không.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (20mg, 45%). MS (m/z) = 414,3 [M + H]⁺.

Ví dụ 39

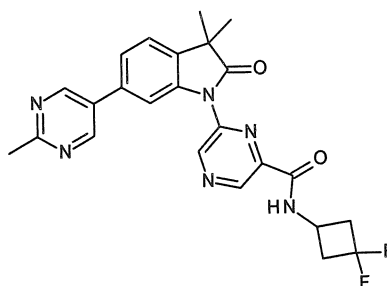
N-xyclopropyl-6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit



Ví dụ 39 được điều chế từ 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 2a) với xyclopropanamin tương tự với ví dụ 3 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 515,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 40

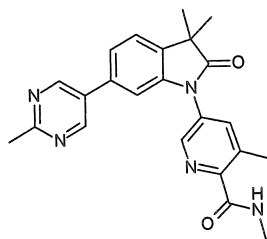
N-(3,3-Difloxylobutyl)-6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit



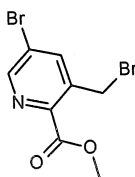
Ví dụ 40 được điều chế từ 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 2a) với 3,3-difloxylobutan amin hydroclorua tương tự với ví dụ 2b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (41%) dưới dạng chất rắn màu xám nhạt. MS (m/z) = 465,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 41

5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,2-dimethylnicotinamit

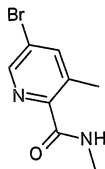


a) Metyl 5-bromo-3-(bromometyl)picolinat



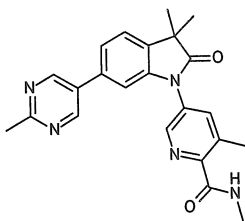
Kết hợp metyl 5-bromo-3-methylpicolinat (600mg, 2,61mmol, đương lượng: 1), N-bromosuccinimit (663mg, 3,65mmol, đương lượng: 1,4) và benzoyl peroxit (25,3mg, 78,2 μ mol, đương lượng: 0,03) với cacbon tetraclorua (7,5ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C và khuấy trong 20 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng xuống 23°C, pha loãng bằng 30ml etyl axetat, rửa bằng nước và natri thiosulfat. Làm khô các lớp hữu cơ trên natri sulfat và cô trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (800mg, 99%). MS (m/z) = 310,0 [M + H]⁺.

b) 5-Bromo-N,3-dimethylpicolinamit



Kết hợp metyl 5-bromo-3-(bromometyl)picolinat (800mg, 2,59mmol, đương lượng: 1) và dung dịch metylamin (12,9ml, 25,9mmol, đương lượng: 10) với metanol (5ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thô trong điều kiện chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (59mg, 10%). MS (m/z) = 229,0 [M + H]⁺.

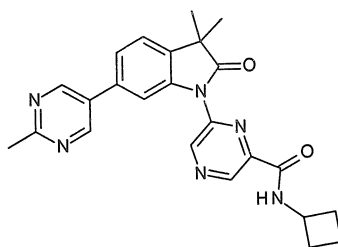
c) 5-[3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxo-indolin-1-yl]-N,3-dimethylpyridin-2-carboxamit



Ví dụ 41c được điều chế từ 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 5-bromo-N,3-dimethylpicolinamit tương tự với ví dụ 36 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (64%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 402,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 42

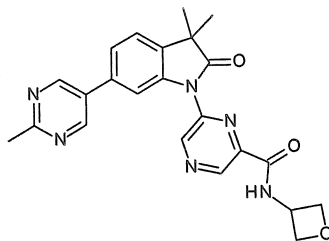
N-Xyclobutyl-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit



Ví dụ 42 được điều chế từ 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 2a) với xyclobutylamin tương tự với ví dụ 2b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (51%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z) = 429,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 43

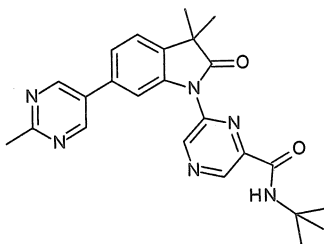
6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(oxetan-3-yl)pyrazin-2-carboxamit



Ví dụ 43 được điều chế từ 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 2a) với 3-oxetanamin tương tự với ví dụ 2b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 431,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 44

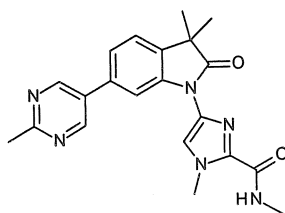
N-(tert-butyl)-6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit



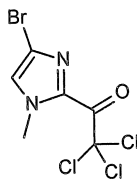
Ví dụ 44 được điều chế từ 1-(6-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 2a) với tert-butylamin tương tự với ví dụ 2b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (55%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z) = 431,4 [(M+H)⁺].

Ví dụ 45

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,1-dimetyl-1H-imidazol-2-carboxamit

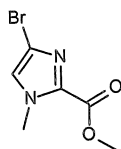


a) 1-(4-Bromo-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2,2,2-tricloetanon



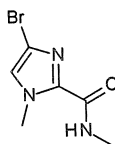
Bổ sung N-bromosuccinimide (1,53g, 8,62mmol, đương lượng: 2) vào dung dịch chứa 2,2,2-trichloro-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethanone (0,98g, 4,31mmol, đương lượng: 1) trong tetrahydrofuran khô (17,2ml) ở nhiệt độ -15°C . Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ và cô hỗn hợp trong điều kiện chân không. Tinh chế phân cực bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (331mg, 25%).

b) Methyl 4-bromo-1-methyl-1H-imidazol-2-carboxylat



Gia nhiệt huyền phù chứa 1-(4-bromo-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2,2,2-trichloroethanone (0,266g, 868 μmol , đương lượng: 1) trong metanol (1,11g, 1,41ml, 34,7mmol, đương lượng: 40) đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung natri metoxit (15,6mg, 16,1 μl , 86,8 μmol , đương lượng: 0,1) vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện chân không. Tinh chế phân cực bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (155mg, 81%). MS (m/z) = 219,1, 221,1 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

c) 4-Bromo-N,1-dimethyl-1H-imidazol-2-carboxamid

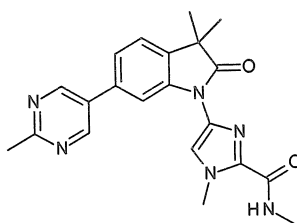


Bổ sung từng giọt trimethyl nhôm 2M trong toluen (582 μl , 1,16mmol, đương lượng: 3) (biến đổi khí nhẹ) vào huyền phù chứa methylamin hydroclorua (78,6mg, 1,16mmol, đương lượng: 3) trong dioxan (3,88ml) và khuấy hỗn hợp trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung methyl 4-bromo-1-methyl-1H-imidazol-2-

carboxylat (0,085g, 388 μ mol, đương lượng: 1) vào và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Dừng hỗn hợp phản ứng bằng 120ul nước (giải phóng khí mạnh) và khuấy hỗn hợp trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung natri sulfat vào và tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Lọc huyền phù và rửa bằng diclometan và diclometan/metanol 9:1. Cô dung dịch thu được trong điều kiện chân không.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (51mg, 60%). MS (m/z) = 218,1, 220,1 [(M+H)⁺].

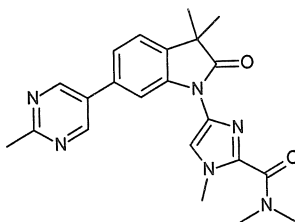
d) 4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,1-dimetyl-1H-imidazol-2-carboxamit



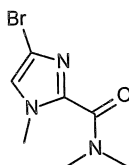
Ví dụ 45d được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 4-bromo-N,1-dimetyl-1H-imidazol-2-carboxamit tương tự với ví dụ 23b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 391,3 [(M+H)⁺].

Ví dụ 46

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,1-trimetyl-1H-imidazol-2-carboxamit

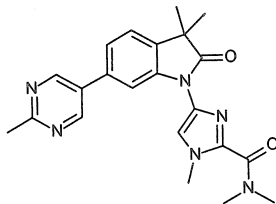


a) 4-Bromo-N,N,1-trimetyl-1H-imidazol-2-carboxamit



Ví dụ 46a được điều chế từ methyl 4-bromo-1-methyl-1H-imidazol-2-carboxylat (Ví dụ 45b) với dimethylamin hydroclorua tương tự với ví dụ 45c để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 232,0, 234,0 $[(M+H)^+]$.

b) 4-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,1-trimethyl-1H-imidazol-2-carboxamit



Ví dụ 46b được điều chế từ 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (từ WO2014/202493 A1) với 4-bromo-N,N,1-trimethyl-1H-imidazol-2-carboxamit tương tự với ví dụ 23b để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 405,3 $[(M+H)^+]$.

Hiện nay đã phát hiện ra rằng hợp chất có công thức I có thể được sử dụng để điều trị các bệnh CNS.

Thử nghiệm sinh học và dữ liệu

Hợp chất được mô tả có công thức I làm giảm mức độ tăng vận động kích thích bởi L-687,414. Mức độ này được đánh giá bằng cách sử dụng hệ thống theo dõi hoạt tính ở động vật Digiscan 16 trên máy tính (Omnitech Electronics, Columbus, Ohio) để định lượng hoạt tính vận động. Các con vật được giữ trong chu kỳ 12 giờ sáng/tối và các thử nghiệm được thực hiện trong giai đoạn sáng. Mỗi buồng theo dõi hoạt tính gồm có hộp Plexiglas (41×41×28cm; chiều rộng×chiều dài×chiều cao) có lớp lót mùn cưa trên sàn có các chùm tia cảm biến hồng ngoại ngang và dọc không nhìn thấy được bao quanh. Các hộp thử nghiệm được chia bởi các đường cắt chéo Plexiglas tạo cho mỗi con chuột nhất một không gian di chuyển kích thước 20×20 cm. Các lồng được nối với máy phân tích Digiscan liên kết với máy tính mà không ngừng thu thập thông tin về trạng thái chùm tia. Hồ sơ về sự gián đoạn chùm tia pin quang điện đối với từng con vật được ghi chép mỗi 5 phút trong suốt thời gian của phiên thử nghiệm và tổng cộng 6 giai đoạn đầu tiên được sử dụng làm thông số cuối cùng. Ít nhất 8 con

chuột nhất được sử dụng trong mỗi nhóm điều trị. Hợp chất được dùng trong màng bụng 15 phút trước khi tiêm dưới da 50mg/kg L-687,414. Sau đó chuột nhất được chuyển từ lồng nuôi nhốt chúng đến các buồng ghi thông tin trong pha quen thuốc 15 phút cho phép tiếp xúc tự do với môi trường mới. Hoạt tính này sau đó được ghi chép trong thời gian 30 phút. % ức chế sự tăng vận động kích thích bởi L-687,414 được tính theo đẳng thức:

$$((\text{Chất dẫn thuốc} + \text{hoạt tính ngang L-687,414} - \text{thuốc} + \text{hoạt tính ngang L-687,414}) / \text{chất dẫn thuốc} + \text{hoạt tính ngang L-687,414}) \times 100$$

Các giá trị ID_{50} , được xác định dưới dạng liều từng hợp chất tạo ra 50% ức chế sự tăng vận động kích thích bởi L-687,414, được tính bằng cách phân tích hồi quy tuyến tính số liệu đáp ứng liều bằng cách sử dụng chương trình tương thích trên máy tính dựa trên Excel.

Do số liệu không được phỏng đoán trước là được phân chia một cách bình thường, các nhóm được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm được so sánh về mặt thống kê với nhóm đối chứng (được điều trị bằng chất dẫn thuốc) bằng cách sử dụng kiểm định Mann Whitney U một đầu. Trong khoa học thống kê, kiểm định Mann–Whitney U (còn gọi là kiểm định Mann–Whitney–Wilcoxon (MWW) hoặc Wilcoxon rank-sum) là kiểm định giả thiết thống kê không thông số để đánh giá xem một trong hai mẫu trong các quan sát độc lập có xu hướng có giá trị lớn hơn so với mẫu còn lại hay không. Đây là một trong các kiểm định ý nghĩa không thông số phổ biến nhất. Giá trị p nêu xác suất trong đó hai nhóm khác nhau một cách đáng kể và giá trị $< 0,05$ thường được chấp nhận là chỉ tiêu, đề xuất rằng có $> 95\%$ cơ hội là hai nhóm thực sự khác nhau. Giá trị P nêu trong bảng 1 là một đầu do chỉ có sự giảm vận động là được mong đợi và được thử nghiệm (Mann, H. B., Whitney, D. R. (1947), “On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other”, *Annals of Mathematical Statistics*, 18 (1), 50-60).

Xác định hoạt tính truyền adenosin

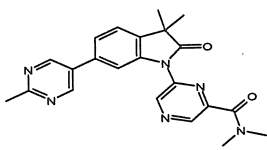
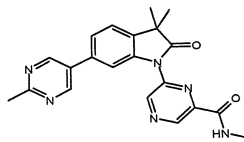
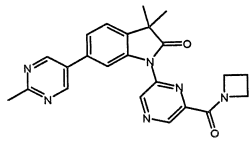
Để đo hoạt tính truyền adenosin của các tế bào động vật có vú ENT-1, các tế bào ổn định biểu hiện chất truyền ENT-1 ở chuột nhất được dàn trên đĩa vào ngày 1 trong đĩa nuôi cấy 96 giếng ở mật độ là 60000 tế bào/giếng, trong môi trường

DMEM/F12 hoàn thiện được cung cấp glutamax, FBS 10% và puromyxin 10 μ g/ml. Vào ngày 2, môi trường này được hút ra và các tế bào được rửa hai lần bằng chất đệm hấp thụ (Hepes-Tris 10mM, độ pH = 7,4 chứa NaCl 150mM, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5mM, MgSO₄ 2,5mM, D-glucoza 10mM) (UB). Đối với các thử nghiệm ức chế, các tế bào sau đó được ủ ở nhiệt độ trong phòng với hợp chất có DMSO 1% cuối cùng ở các nồng độ khác nhau. Mức độ hấp thụ không đặc hiệu được xác định khi có mặt S-(4-Nitrobenzyl)-6-thioinosin 10 μ M (NBTI, Sigma Cat #N2255).

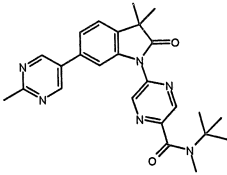
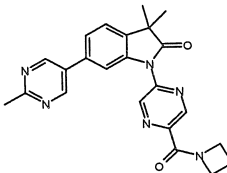
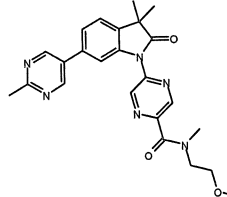
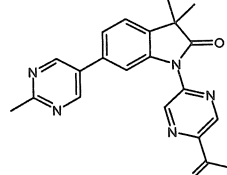
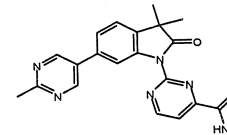
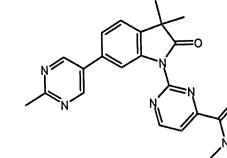
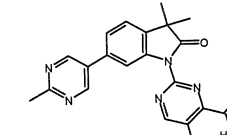
Sau đó, dung dịch chứa [2,8-³H]-adenosin 6nM (40Ci/mmol, American Radiolabeled chemicals Inc, Cat #ART 0287A) được bổ sung ngay lập tức vào các giếng. Sau đó các đĩa được ủ trong 20 phút có lắc nhẹ và phản ứng được dừng bằng cách hút hỗn hợp và rửa (ba lần) bằng UB lạnh như đá. Các tế bào được làm tan bằng cách bổ sung chất lỏng nhấp nháy, lắc 3 giờ và hoạt tính phóng xạ trong các tế bào được ước lượng bằng cách sử dụng thiết bị đếm nhấp nháy dạng vi đĩa (TopCount NXT, Packard).

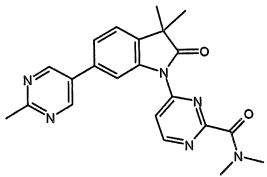
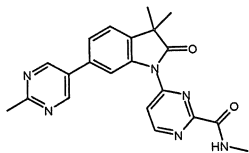
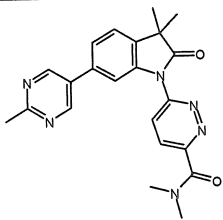
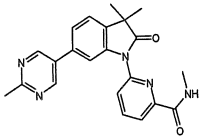
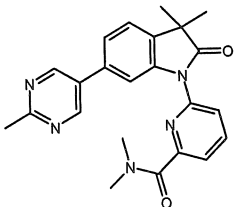
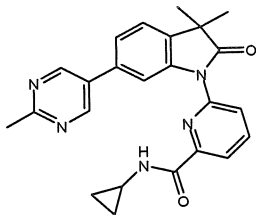
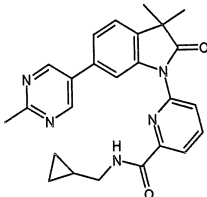
Bảng 1

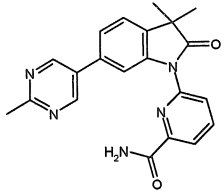
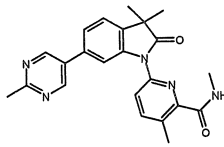
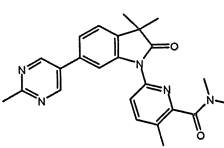
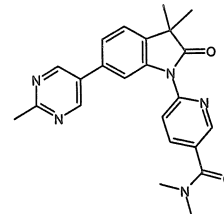
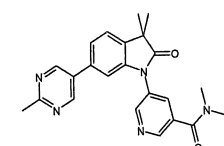
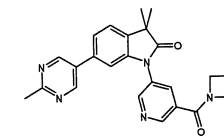
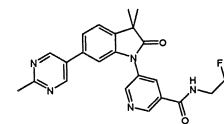
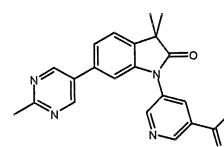
Tác dụng của hợp chất có công thức I đến việc ức chế ENT1

Thử nghiệm	Cấu trúc	Hợp chất có công thức	ENT1, hấp thụ adenosin, IC ₅₀ (uM)
1		IA	0,0195
2		IA	0,0280
3		IA	0,0314

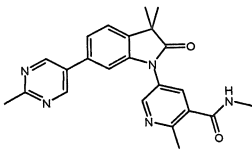
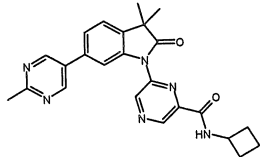
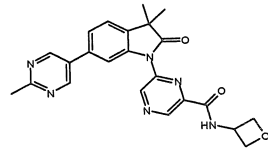
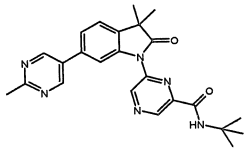
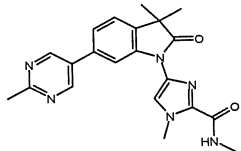
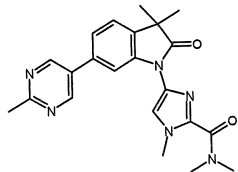
4		IA	0,5127
5		IA	0,3823
6		IA	0,0300
7		IA	0,0884
8		IA	0,4511
9		IA	0,1957
10		IA	0,1969
11		IA	0,1230

12		IA	0,9268
13		IA	0,7665
14		IA	0,1860
15		IA	0,3909
16		IB	0,2410
17		IB	0,5366
18		IB	0,0784

19		IC	0,7251
20		IC	0,1203
21		ID	0,9641
22		IE	0,0085
23		IE	0,3735
24		IE	0,0458
25		IE	0,0499

26		IE	0,2526
27		IE	0,0148
28		IE	0,3507
29		IE	0,5846
30		IF	0,6083
31		IF	0,2020
32		IF	0,4773
33		IF	0,5588

34		IG	1,1400
35		IG	0,5337
36		Ii-a	0,6373
37		Ii-b	0,6681
38		Ii-c	0,2390
39		IA	0,0764
40		IA	0,3234

41		IF	0,4132
42		IA	0,1286
43		IA	0,3194
44		IA	0,2426
45		IH	0,0210
46		IH	0,0469

Bảng 2

Tác dụng của hợp chất có công thức I đến việc làm giảm mức độ tăng vận động
kích thích bởi L-687,414

Thử nghiệm	Mức độ tăng vận động kích thích bởi L-687,414		
	Liều ip [mg/kg]	Ức chế, ip [%]	Giá trị P
2	30 ip	97,5	0,00008
7	30 ip	88,1	0,00008

11	30 ip	98,4	0,00008
16	30 ip	94,6	0,00008
22	30 ip	95,6	0,00008
24	30 ip	99,1	0,00008
29	30 ip	93	0,00008

Như được đề cập trên đây, một số hợp chất đã được thử nghiệm trong SmartCube®, hệ thống phân tích được PsychoGenics Inc nghiên cứu phát triển.

SmartCube® được sử dụng để so sánh dấu hiệu hành vi của hợp chất thử nghiệm với cơ sở dữ liệu về các dấu hiệu hành vi thu được từ một tập hợp lớn các thuốc chuẩn được phê chuẩn về mặt lâm sàng, được chia nhóm trong mỗi chỉ định. Bằng cách này, tác dụng dược lý thần kinh của hợp chất thử nghiệm có thể được dự đoán nhờ tính tương tự với các nhóm hợp chất chính, như chất chống loạn thần kinh, giảm lo âu và các chất chống trầm cảm. Phương pháp này thích hợp một cách lý tưởng cho việc sàng lọc các tập hợp các thuốc hiện đang có hoặc các thuốc dự phòng có dược lý thần kinh chưa được biết đến trước đó, có thể xúc tiến sự phát triển của các phương pháp điều trị mới và ngoài mong đợi cho các rối loạn tâm thần.

Một số hợp chất theo sáng chế được tiêm trong màng bụng ở các liều khác nhau 15 phút trước thử nghiệm. Ít nhất 8 con chuột nhất được sử dụng trong mỗi nhóm điều trị. Các video số của các đối tượng được xử lý bằng các thuật toán thị giác máy tính để khai căn trên 2000 số đo phụ thuộc bao gồm tần suất và khoảng thời gian của nhiều trạng thái hành vi khác nhau. Các kết quả phân loại này được biểu thị dưới dạng biểu đồ cột cho mỗi hợp chất và liều (mg/kg), trục Y chỉ xác suất tương đối mà hợp chất thử nghiệm sẽ cho thấy độ hiệu nghiệm trong chỉ định CNS cụ thể.

Hợp chất theo sáng chế cho thấy các dấu hiệu tương tự với các dấu hiệu của các chất chống loạn thần kinh không điển hình. Phép phân tích độc lập được tiến hành trên dữ liệu không được phân loại để xác định tính tương tự của các hợp chất ví dụ đối với các liều có hoạt tính của các chất chống loạn thần kinh không điển hình đã biết. Đối với phép phân tích này, các tác giả sáng chế sử dụng tốc độ sai biệt làm số đo khả năng tách ra giữa hai thuốc, tức là "khả năng phân biệt" của một thuốc với thuốc khác. Tốc độ bằng 50% (hoặc 0,5) tương ứng với khả năng phân biệt bằng không. Dữ liệu theo kinh nghiệm đã cho thấy rằng tốc độ ngưỡng về việc tách an toàn nằm trên khoảng lớn hơn 70% tức là, hai thuốc cho thấy tốc độ sai biệt bằng 70%

hoặc thấp hơn được coi là tương tự, trong khi đó tốc độ sai biệt cao hơn 70% chỉ ra rằng hai thuốc này không tương tự. Bảng dưới đây cho thấy việc phân tích tính tương tự của các hợp chất được chọn theo sáng chế đối với một số chất chống loạn thần kinh không điển hình. Trong hầu hết các trường hợp, hợp chất ví dụ cho thấy tính tương tự với risperidon, clozapin và olanzapin với tốc độ sai biệt $\leq 0,70$.

Bảng 3

Phân tích tính tương tự của hợp chất có công thức I thể hiện tác dụng trong SmartCube®

Ví dụ	Clozapin (1,0mg/kg)	Olanzapin (0,25mg/kg)	Risperidon (0,06mg/kg)
2 (3mg/kg)	0,54	0,51	0,63
7 (3mg/kg)	0,57	0,61	0,59
11 (3mg/kg)	0,57	0,57	0,64
16 (3mg/kg)	0,56	0,54	0,52
24 (3mg/kg)	0,61	0,69	0,65
29 (5mg/kg)	0,60	0,67	0,63

Do đó, có thể giả sử rằng các hợp chất theo sáng chế có độ hiệu nghiệm tương tự như các chất chống loạn thần kinh không điển hình đã biết.

Hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó có thể được sử dụng làm thuốc chữa bệnh, ví dụ, dưới dạng dược phẩm. Dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng, ví dụ, dưới dạng viên nén, viên nén bao phin, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Tuy nhiên, việc dùng cũng có thể có tác dụng qua đường trực tràng, ví dụ, dưới dạng thuốc đạn, hoặc ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, dưới dạng dung dịch tiêm.

Hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó có thể được xử lý với các chất mang trợ về mặt dược lý, vô cơ hoặc hữu cơ để sản xuất ra dược phẩm. Lactose, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của chúng, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó và chất tương tự có thể được sử dụng, ví dụ, làm các chất mang như vậy dùng cho viên nén, viên nén bao phin, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, rượu đa chức bán rắn và lỏng và dạng tương tự; tuy nhiên, tùy thuộc vào bản chất của hoạt chất, không có chất mang nào thường được yêu cầu trong trường hợp viên nang gelatin mềm. Các chất mang thích hợp để sản xuất dung dịch và si rô là, ví dụ, nước,

rượu đa chức, sucroza, đường nghịch đảo, glucoza và chất tương tự. Chất bổ trợ, như rượu, rượu đa chức, glyxerol, dầu thực vật và dạng tương tự, có thể được sử dụng cho dung dịch tiêm chứa nước chứa muối dễ tan trong nước của hợp chất có công thức (I), nhưng thông thường là không cần thiết. Các chất mang thích hợp cho thuốc đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc dầu đã hóa cứng, sáp, chất béo, rượu đa chức bán lỏng hoặc lỏng và dạng tương tự.

Ngoài ra, dược phẩm có thể chứa chất bảo quản, chất hòa tan, chất ổn định, chất thẩm ướt, chất nhũ hóa, chất làm ngọt, chất tạo màu, chất tạo hương vị, muối để thay đổi áp suất thẩm thấu, chất đệm, chất giấu vị hoặc chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa cả các chất có giá trị về mặt trị liệu khác.

Như được đề cập ở trên, thuốc chữa bệnh chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của nó và tá dược trợ cho tác dụng trị liệu cũng là một đối tượng của sáng chế, như là quy trình để sản xuất các thuốc chữa bệnh này bao gồm bước đem một hoặc nhiều hợp chất có công thức I hoặc các muối được dụng của nó và, nếu muốn, một hoặc nhiều chất có giá trị về mặt trị liệu khác vào dạng liều lượng thảo dược cùng với một hoặc nhiều chất mang trợ về mặt trị liệu. Hợp chất có hoạt tính cũng có thể được sử dụng dưới dạng tiền dược chất của chúng.

Như cũng được đề cập ở trên, việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc chữa bệnh có tác dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh được trích dẫn trên đây cũng là đối tượng của sáng chế.

Liều lượng này có thể thay đổi trong các giới hạn rộng và tất nhiên sẽ được biến đổi thích hợp với từng yêu cầu riêng rẽ trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, liều lượng hữu hiệu để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg/ngày, với liều lượng từ 0,1 đến 10mg/kg/ngày được ưu tiên đối với tất cả các chỉ định được mô tả. Theo đó, liều lượng hằng ngày cho người lớn có cân nặng 70kg nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1400mg/ngày, tốt hơn là từ 7 đến 700mg/ngày.

Bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế:

Dược phẩm dạng viên nén sau được sản xuất theo cách thông thường:

Thành phần	mg/viên nén			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactosa khan DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	450
Magie Stearat	1	1	1	1
Tổng cộng	167	167	167	831

Quy trình sản xuất

1. Trộn các thành phần 1, 2, 3 và 4 và tạo hạt với nước tinh khiết.
2. Sấy khô các hạt ở nhiệt độ 50°C.
3. Cho các hạt đi qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Bổ sung thành phần 5 và trộn trong ba phút; nén trên thiết bị nén thích hợp.

Dược phẩm dạng viên nang sau được sản xuất:

Thành phần	mg/viên nang			
	5	25	100	500
Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
Lactosa khan	159	123	148	-
Tinh bột ngô	25	35	40	70
Bột Talc	10	15	10	25
Magie Stearat	1	2	2	5
Tổng cộng	200	200	300	600

Quy trình sản xuất

1. Trộn các thành phần 1, 2 và 3 trong máy trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Bổ sung thành phần 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Nạp vào viên nang thích hợp.

Hợp chất có công thức I, lactosa và tinh bột ngô trước tiên được trộn trong máy trộn và sau đó trong máy nghiền nhỏ. Hỗn hợp được chuyển lại vào máy trộn; bột talc được bổ sung vào đó và được trộn kỹ. Hỗn hợp này được nạp vào viên nang thích hợp bằng máy, ví dụ, viên nang gelatin cứng.

Dược phẩm dạng dung dịch tiêm sau được sản xuất:

Thành phần	mg/dung dịch tiêm.
Hợp chất có công thức I	3

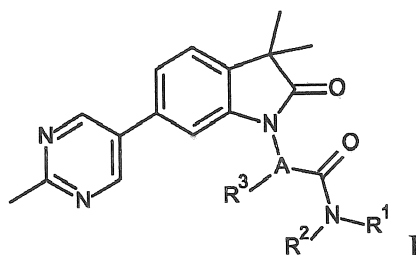
Polyetylen Glycol 400	150
Axit axetic	Vừa đủ điều chỉnh độ pH 5,0
Nước dùng cho dung dịch tiêm	Điều chỉnh đến 1,0 ml

Quy trình sản xuất

Hợp chất có công thức I được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen Glycol 400 và nước dùng để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0ml bằng cách bổ sung lượng nước dư. Dung dịch này được lọc, được làm đầy vào các lọ bằng cách sử dụng lượng dư thích hợp và được vô trùng.

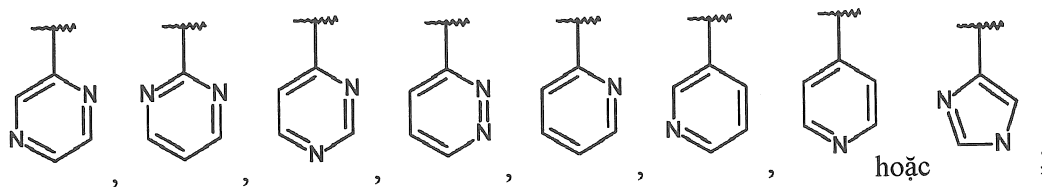
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:

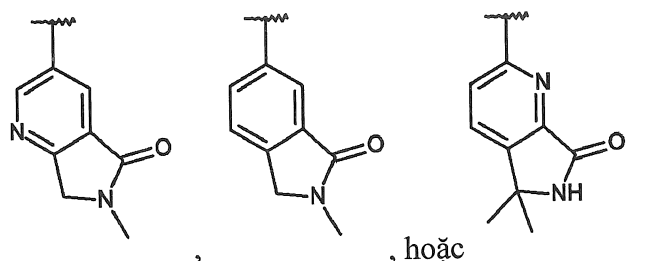


trong đó

A là phenyl hoặc nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, chứa một hoặc hai nguyên tử N, được chọn từ:

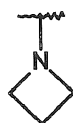


hoặc nhóm amit $-C(O)-NR^1R^2$, cùng với hai nguyên tử cacbon liên kề từ nhóm A, có thể tạo ra vòng ngưng tụ thêm nữa, được chọn từ:



R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, C_1-C_7 alkyl, C_1-C_7 alkyl được thế bằng halogen, C_1-C_7 alkyl được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2-C_1-C_7$ alkoxy, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

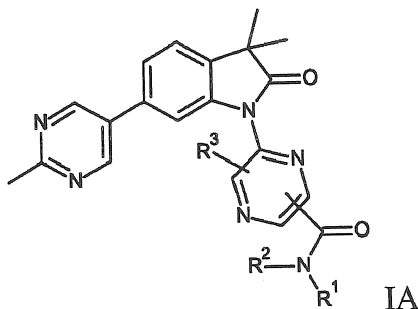
hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc C_1-C_7 alkyl;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

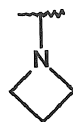
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IA:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, C_1 - C_7 alkyl, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng halogen, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ - C_1 - C_7 alkoxy, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc C_1 - C_7 alkyl;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

3. Hợp chất có công thức IA theo điểm 2, trong đó hợp chất này là:

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrazin-2-carboxamit;

1-(6-(azetidin-1-carbonyl)pyrazin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methyl-N-(2,2,2-trifluoethyl)pyrazin-2-carboxamid;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-methoxyethyl)-N-methylpyrazin-2-carboxamid;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-hydroxyethyl)pyrazin-2-carboxamid;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-methoxyethyl)pyrazin-2-carboxamid;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2,2,2-trifluoethyl)pyrazin-2-carboxamid;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-isopropylpyrazin-2-carboxamid;

6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamid;

5-[3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindol-1-yl]-dimethylpyrazin-2-carboxamid;

N-(tert-butyl)-5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrazin-2-carboxamid;

1-(5-(azetidin-1-carbonyl)pyrazin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2-methoxyethyl)-N-methylpyrazin-2-carboxamid;

5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamid;

N-xyclopropyl-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamid;

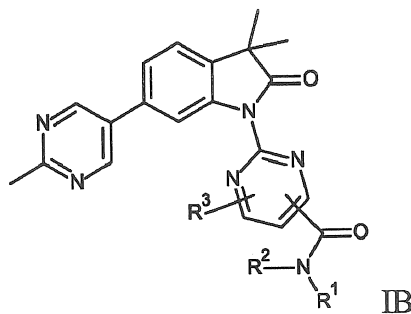
N-(3,3-difloxyklobutyl)-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamid;

N-xyklobutyl-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamid;

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(oxetan-3-yl)pyrazin-2-carboxamit, hoặc

N-(tert-butyl)-6-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-carboxamit.

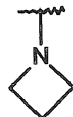
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IB:



trong đó:

R¹/R² độc lập với nhau là hydro, C₁-C₇ alkyl, C₁-C₇ alkyl được thế bằng halogen, C₁-C₇ alkyl được thế bằng hydroxy, -(CH₂)₂-C₁-C₇ alkoxy, oxetanyl, xycloalkyl, CH₂-xycloalkyl, trong đó vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo ra nhóm:



R³ là hydro hoặc C₁-C₇ alkyl;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

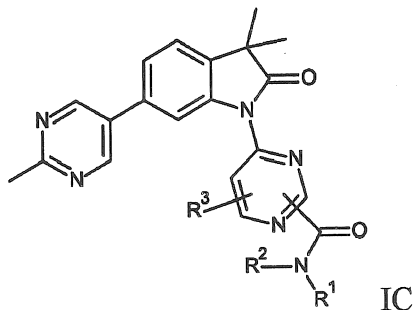
5. Hợp chất có công thức IB theo điểm 4, trong đó hợp chất này là:

2-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrimidin-4-carboxamid;

2-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpyrimidin
-4-carboxamit, hoặc

2-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,5-dimethylpyrimidin-4-carboxamit.

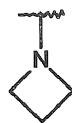
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IC:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, C_1 - C_7 alkyl, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng halogen, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ - C_1 - C_7 alkoxy, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc C_1 - C_7 alkyl;

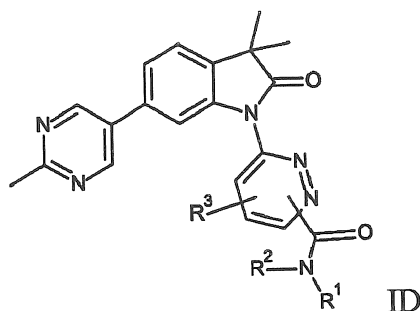
cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

7. Hợp chất có công thức IC theo điểm 6, trong đó hợp chất này là:

4-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylpyrimidin-2-carboxamit, hoặc

4-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylpyrimidin-2-carboxamit.

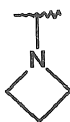
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức ID:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, C_1 - C_7 alkyl, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng halogen, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ - C_1 - C_7 alkoxy, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

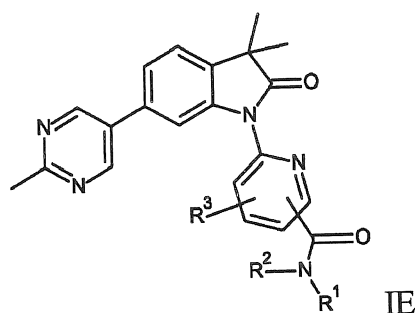
hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc C_1 - C_7 alkyl; cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

9. Hợp chất có công thức ID theo điểm 8, trong đó hợp chất này là 6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpyridazin-3-carboxamit.

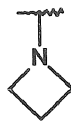
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IE:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, C_1 - C_7 alkyl, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng halogen, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ - C_1 - C_7 alkoxy, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc C_1 - C_7 alkyl;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

11. Hợp chất có công thức IE theo điểm 10, trong đó hợp chất này là:

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metylpicolinamit;

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetylpicolinamit;

N-xyclopropyl-6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit;

N-(xyclopropylmetyl)-6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit;

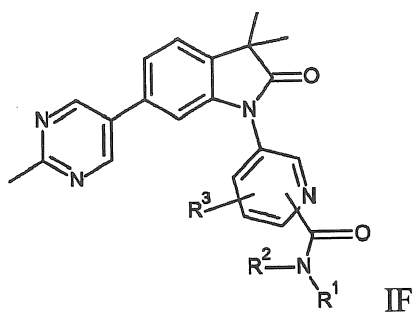
6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinamit;

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,3-dimetylpicolinamit;

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,3-trimetylpicolinamit; hoặc

6-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimetyl nicotinamit.

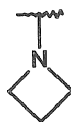
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IF:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, C_1 - C_7 alkyl, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng halogen, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ - C_1 - C_7 alkoxy, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc C_1 - C_7 alkyl;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

13. Hợp chất có công thức IF theo điểm 12, trong đó hợp chất này là:

5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N-dimethylnicotinamit;

1-(5-(azetidin-1-carbonyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

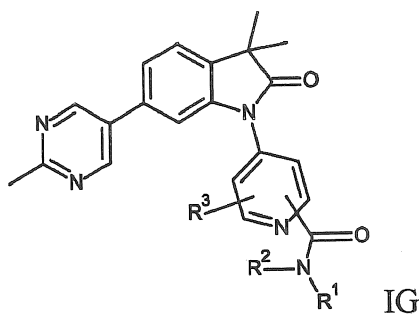
5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)nicotinamit;

5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-methylnicotinamit;

hoặc

5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,2-dimethylnicotinamit.

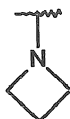
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IG:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, C_1 - C_7 alkyl, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng halogen, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ - C_1 - C_7 alkoxy, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó vòng xycloalkyl tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc C_1 - C_7 alkyl;

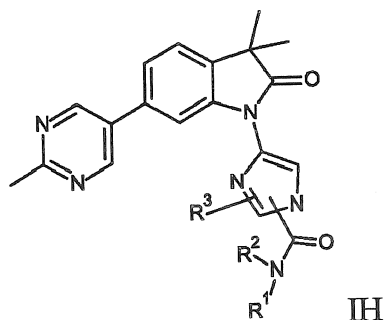
cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

15. Hợp chất có công thức IG theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,6-dimetylpicolinamit; hoặc

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N-metylpicolinamit.

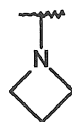
16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IH:



trong đó:

R^1/R^2 độc lập với nhau là hydro, C_1 - C_7 alkyl, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng halogen, C_1 - C_7 alkyl được thế bằng hydroxy, $-(CH_2)_2$ - C_1 - C_7 alkoxy, oxetanyl, xycloalkyl, CH_2 -xycloalkyl, trong đó vòng xycloalkyl này tùy ý được thế bằng halogen;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo ra nhóm:



R^3 là hydro hoặc C_1 - C_7 alkyl;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp triệt quang, hoặc với chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể tương ứng của nó.

17. Hợp chất có công thức IH theo điểm 16, trong đó hợp chất này là:

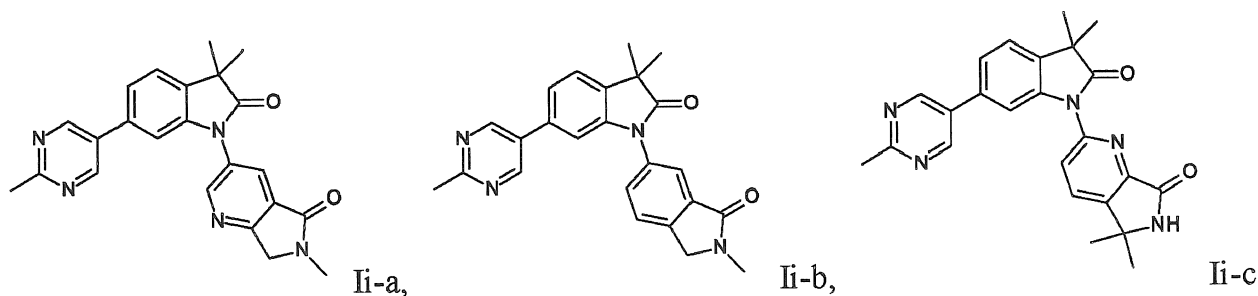
4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,1-dimetyl-1H-imidazol-2-carboxamit, hoặc

4-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-N,N,1-trimetyl-1H-imidazol-2-carboxamit.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức Ii,

trong đó A là phenyl hoặc nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, chứa một hoặc hai nguyên tử N, và nhóm amit $-C(O)-NR^1R^2$ cùng với hai nguyên tử cacbon liền kề từ nhóm A tạo thành vòng ngưng tụ thêm nữa.

19. Hợp chất có công thức Ii theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



20. Hỗn hợp của hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 cùng với chất chống loạn thần kinh, chất chống trầm cảm, giảm lo âu hoặc chất ổn định tâm trạng đã biết có bán trên thị trường.

21. Hỗn hợp theo điểm 20, trong đó thuốc chống loạn thần kinh có bán trên thị trường là olanzapin, clozapin, risperidon, aripiprazol hoặc ziprasidon.

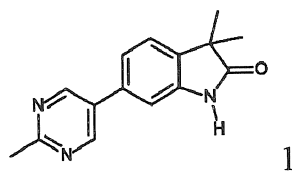
22. Hỗn hợp theo điểm 20, trong đó thuốc chống trầm cảm có bán trên thị trường là citalopram, escitalopram, paroxetin, fluoxetin, sertralin, duloxetine, milnacipran, venlafaxin, hoặc mirtazapin.

23. Hỗn hợp theo điểm 20, trong đó thuốc giảm lo âu có bán trên thị trường là alprazolam, chlordiazepoxit, clonazepam, diazepam, estazolam, eszopiclon, zaleplon, zolpidem, pregabalin hoặc gabapentin.

24. Hỗn hợp theo điểm 20, trong đó chất ổn định tâm trạng có bán trên thị trường là carbamazepin, lamotrigin, lithium, và axit valproic.

25. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I như được mô tả theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, quy trình này bao gồm bước:

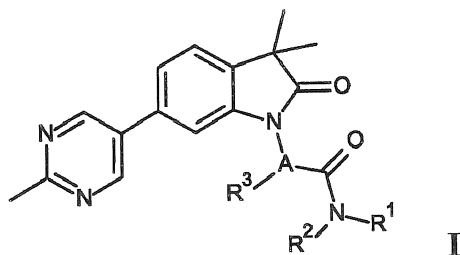
a) cho hợp chất có công thức:



phản ứng với hợp chất có công thức:

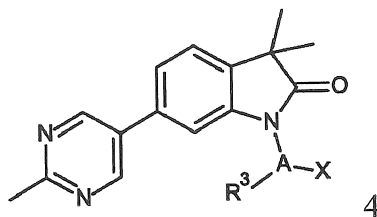


để tạo ra hợp chất có công thức:



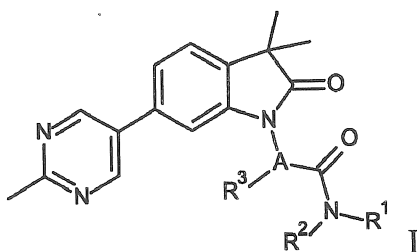
trong đó Y là Cl, Br hoặc I và các nhóm khác có nghĩa như được mô tả ở trên và, nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành muối cộng axit được dụng; hoặc

b) cho hợp chất có công thức:



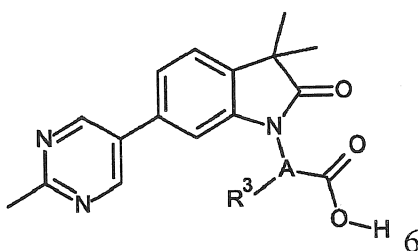
phản ứng với HNR^1R^2

bằng cách aminocarbonyl hóa khi có mặt chất xúc tác feroxen-paladi, với nguồn cacbon monoxit, ưu tiên Molybden-hexacarbonyl hoặc với khí CO (5Mpa) để tạo ra hợp chất có công thức:



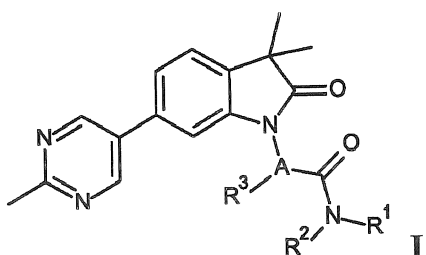
trong đó X là Cl hoặc Br và các nhóm khác có nghĩa như được mô tả ở trên, và, nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành muối cộng axit được dụng; hoặc

c) amit hóa hợp chất có công thức:



với HNR^1R^2

bằng cách sử dụng chất hoạt hóa, được ưu tiên là HATU hoặc TBTU, để tạo ra hợp chất có công thức I:



trong đó các nhóm có nghĩa như được mô tả ở trên, và,

nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành các muối cộng axit được dụng.

26. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 và chất mang có hoạt tính trị liệu để điều trị các bệnh CNS liên quan đến các triệu chứng tích cực (loạn thần kinh) và các triệu chứng tiêu cực của bệnh tâm thần phân liệt, chứng lạm dụng thuốc, nghiện rượu và thuốc, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, suy giảm nhận thức, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tâm trạng, bệnh trầm cảm, bệnh trầm cảm kháng điều trị, rối loạn lo âu, bệnh Alzheimer, chứng tự kỷ, bệnh Parkinson, chứng đau mạn tính, rối loạn nhân cách ranh giới, bệnh thoái hóa thần kinh, rối loạn giấc ngủ, hội chứng mệt mỏi kinh niên, chứng đau do căng cứng, bệnh viêm, bệnh hen, bệnh Huntington, ADHD, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, các tác động trong chứng viêm khớp, bệnh tự miễn, bệnh nhiễm virus và bệnh nhiễm nấm, bệnh tim mạch, bệnh viêm mắt và viêm võng mạc và các vấn đề về cân bằng, chứng động kinh và rối loạn phát triển thần kinh cùng mắc với chứng động kinh.