



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0024938

(51)<sup>7</sup> C07D 401/14; A61K 31/415; A61K 31/4164; A61K 31/42; A61K 31/4245; A61K 31/44; C07D 471/04; A61P 25/00; C07D 403/14; C07D 409/14; C07D 413/14; C07D 417/14; A61K 31/404; A61K 31/505

(21) 1-2016-05013

(22) 23/06/2015

(86) PCT/EP2015/064016 23/06/2015

(87) WO2015/197567 30/12/2015

(30) 14174559.6 26/06/2014 EP

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/05/2017 350A

(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

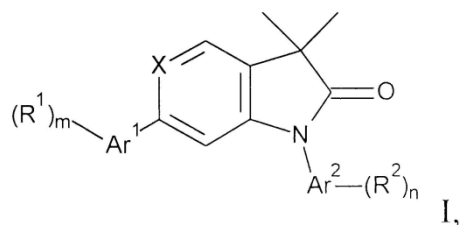
(72) HILPERT, Hans (CH); KOLCZEWSKI, Sabine (DE); HUMM, Roland (DE);

STOLL, Theodor (CH); MUSER, Thorsten (DE); PLANCHER, Jean-Marc (FR); GAUFRETEAU, Delphine (FR).

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

(54) HỢP CHẤT INDOLIN-2-ON HOẶC PYROLO-PYRIDIN-2-ON, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY, HỖN HỢP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-oxo-2,3-dihydro-indol có công thức chung:



trong đó:

Ar<sup>1</sup> là phenyl hoặc nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, trong đó dị nguyên tử N trong nhóm heteroaryl có thể được oxy hóa thành N<sup>+</sup>-(O<sup>-</sup>);

R<sup>1</sup> là alkyl thấp, halogen, xyano hoặc xycloalkyl;

Ar<sup>2</sup> là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, chứa một, hai, ba hoặc bốn dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, trong đó dị nguyên tử N trong nhóm heteroaryl có thể được oxy hóa thành N<sup>+</sup>-(O<sup>-</sup>), hoặc là benzo[b]thiophenyl;

R<sup>2</sup> là hydro, alkyl thấp, halogen, xyano, alkyl thấp được thế bằng hydroxyl, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng amino, alkyl thấp được thế bằng alkoxy, alkyl thấp được thế bằng amit, hoặc là xycloalkyl;

X là CH hoặc N;

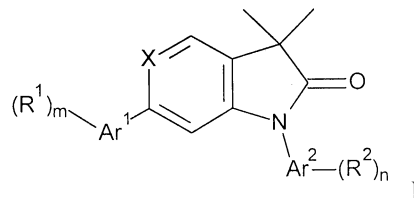
n bằng 1 hoặc 2;

m bằng 1 hoặc 2;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp raxemic, hoặc với chất đồng phân đối ảnh tương ứng và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa chúng.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến các hợp chất indolin-2-on hoặc pyrolo-pyridin-2-on có công thức chung:



trong đó:

$Ar^1$  là phenyl hoặc nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, trong đó dị nguyên tử N trong nhóm heteroaryl có thể được oxy hóa thành  $N^+-(O^-)$ ;

$R^1$  là alkyl thấp, halogen, xyano hoặc xycloalkyl;

$Ar^2$  là nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, chứa một, hai, ba hoặc bốn dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, trong đó dị nguyên tử N trong nhóm heteroaryl có thể được oxy hóa thành  $N^+-(O^-)$ , hoặc là benzo[b]thiophenyl;

$R^2$  là hydro, alkyl thấp, halogen, xyano, alkyl thấp được thế bằng hydroxyl, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng amino, alkyl thấp được thế bằng alkoxy, alkyl thấp được thế bằng amit, hoặc là xycloalkyl;

X là CH hoặc N;

n bằng 1 hoặc 2;

m bằng 1 hoặc 2;

cũng như muối được dụng của nó, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng của nó và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó, quy trình điều chế hợp chất này, hỗn hợp và dược phẩm chứa chúng.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

WO9106545 đã mô tả cấu trúc đóng chứa gốc imidazol được thế phenyl cho Ar<sup>1</sup>, nhưng không có nhóm heteroaryl ở vị trí của Ar<sup>2</sup>, dùng để ngăn ngừa sự kết tụ của cả hồng cầu và tiểu cầu. EP2108641 và WO2008046083 mô tả rất nhiều hợp chất tương tự mà là chất ức chế protein kinaza được hoạt hóa bằng nitơ p38 lần lượt dùng để điều trị bệnh viêm và tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

Hiện nay đã phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức I có thể được sử dụng để điều trị bệnh CNS. Các hợp chất này được chỉ ra là có tác dụng đảo ngược sự tăng động do L-687,414 ((3R,4R)-3-amino-1-hydroxy-4-methyl-pyrrolidin-2-on, một chất đối kháng vị trí NMDA glyxin) gây ra, mô hình được lực học hành vi trên chuột cho bệnh tâm thần phân liệt, được mô tả bởi D. Alberati và các đồng tác giả trong *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 97 (2010), 185 – 191. Các tác giả đã cho thấy sự tăng động do L-687,414 gây ra bị ức chế bởi hàng loạt thuốc chống loạn tâm thần đã biết. Các hợp chất có công thức I đã thể hiện hoạt tính nổi trội trong mô hình này. Phát hiện này đã dự đoán tác dụng chống loạn tâm thần của các hợp chất này, khiến cho chúng có thể được sử dụng để điều trị các triệu chứng dương tính (bệnh tâm thần) và âm tính của bệnh tâm thần phân liệt, lạm dụng chất, nghiện rượu và ma túy, rối loạn xung lực cưỡng bức, suy giảm nhận thức, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tâm trạng, trầm cảm nặng, kháng trầm cảm, rối loạn lo âu, bệnh Alzheimer, tự kỷ, bệnh Parkinson, đau mạn tính, rối loạn nhân cách ranh giới, nhiễu loạn giấc ngủ, hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh cứng đờ, tác dụng chống viêm ở bệnh viêm khớp và các vấn đề cân bằng.

Ngoài việc làm đảo ngược thử nghiệm tăng động do L-687,414 gây ra như được mô tả ở trên, một số hợp chất của sáng chế đã được thử nghiệm trong SmartCube®, một hệ tự động trong đó các hành vi của các con chuột đã được điều trị bằng hợp chất đáp ứng với nhiều lần thử được ghi lại bằng video số và được phân tích bằng các thuật toán chạy trên 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). Theo cách này, tác dụng dược lý đối với thần kinh của hợp chất thử nghiệm có thể được dự đoán thông qua tính tương tự của nó với các nhóm hợp chất chính, như thuốc chống loạn tâm thần, chống lo âu và chống trầm cảm. Các ví dụ 9, 25, 48 và 53 có tính tương tự với thuốc chống loạn tâm thần không điển hình. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Ngoài các thử nghiệm nêu trên, một số trong các hợp chất có công thức I cũng đã được chỉ ra là chất ức chế ENT1 (protein của chất vận chuyển nucleosit cân bằng 1). Hiệu lực trị liệu của các chất ức chế ENT1 thường là trực tiếp hoặc gián tiếp (thông qua tác dụng của adenosin và/hoặc tác dụng điều biến thụ thể adenosin) đã được mô tả trong tài liệu chuyên ngành để điều trị các bệnh sau đây:

Bệnh tự miễn (US 2006/253263), bệnh ung thư (WO9857643), nhiễm virus và nhiễm nấm (WO2004060902), bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ, các bệnh tâm thần, lạm dụng chất, ADHD, trầm cảm, bệnh động kinh, rối loạn lo âu, bệnh tâm thần phân liệt (WO0168105, EP 1252910, EP1612210, WO2009018275), rối loạn phổ tự kỷ (Susan A. Masinoa, Masahito Kawamura Jr., Jessica L. Cotea, Rebecca B. Williams, David N. Ruskina, *Neuropharmacology*, 2013, 68, 116–121, chứng đau (WO2009062990, WO2009064497), viêm, hen, (US 2007213296, *Inflammation research*, 2011, 60, 75-76), các bệnh tim mạch (*Trends in Pharmacological science*, 2006, 27, 416-425), rối loạn giấc ngủ, (*Psychopharmacology*, 1987, 91, 434-439), và các bệnh về mắt và các bệnh viêm vồng mạc (*World Journal of Diabetes*, vol. 1, 12 – 18).

Bệnh tâm thần phân liệt là một loại rối loạn tâm thần phức tạp thường xuất hiện ở cuối thời thanh niên hoặc đầu tuổi trưởng thành với mức phổ biến trên thế giới khoảng 1% người trưởng thành, bệnh này ảnh hưởng lớn đến xã hội và kinh tế. Tiêu chuẩn của Hiệp hội các thầy thuốc về bệnh tâm thần châu Âu (Association of European Psychiatrists - (ICD) và Hiệp hội các thầy thuốc bệnh tâm thần Mỹ (American Psychiatric Association - (DSM) để chẩn đoán bệnh tâm thần phân liệt bao gồm hai hoặc nhiều triệu chứng đặc trưng: hoang tưởng, ảo giác, diễn đạt lộn xộn, hành vi mất tổ chức một cách thô thiển (các triệu chứng dương tính), hoặc các triệu chứng âm tính (mất khả năng nói, ít thể hiện cảm xúc, không có động lực sống, mất khoái cảm). Ở một nhóm, những người bị bệnh tâm thần phân liệt có chức năng bị suy giảm, có thể bắt đầu ở thời thơ ấu, kéo dài đến tuổi trưởng thành và làm cho hầu hết bệnh nhân không thể giữ được khả năng lao động bình thường hoặc hơn nữa, có chức năng xã hội không bình thường. Họ cũng có tuổi thọ thấp hơn so với toàn bộ dân số, và mắc một loạt các hội chứng thần kinh tâm thần khác, bao gồm lạm dụng chất, các hội chứng xung lực cưỡng bức và vận động bất thường không tự nguyện. Bệnh tâm thần phân liệt cũng thường kèm theo rất nhiều triệu chứng suy giảm nhận thức, rối

loạn lưỡng cực, trầm cảm nặng và rối loạn lo âu, mức độ nghiêm trọng của những triệu chứng này hạn chế chức năng của các bệnh nhân, ngay cả khi các rối loạn tâm thần được khống chế tốt. Bệnh tâm thần phân liệt được điều trị chủ yếu bằng thuốc chống loạn tâm thần. Tuy nhiên, các thuốc chống loạn tâm thần, ví dụ risperidon, olanzapin, không làm giảm đáng kể các triệu chứng âm tính và rối loạn chức năng suy giảm nhận thức.

Các thuốc chống loạn tâm thần có hiệu quả lâm sàng trong điều trị các bệnh sau:

Đau xơ cơ, là một hội chứng được đặc trưng bởi triệu chứng đau toàn thân mạn tính, liên quan đến các hội chứng thân thể khác nhau, như nhiễu loạn giấc ngủ, mệt mỏi, cứng đờ, các vấn đề cân bằng, nhạy cảm đối với những kích thích từ môi trường liên quan đến thể chất và sinh lý, trầm cảm và rối loạn lo âu (*CNS Drugs*, 2012, 26, 2, 135-53).

Rối loạn phân liệt cảm xúc: bao gồm các triệu chứng loạn tâm thần và tình cảm, rối loạn này nằm giữa rối loạn lưỡng cực (với các giai đoạn trầm cảm và hoảng sợ, nghiện rượu và ma túy, lạm dụng chất) và bệnh tâm thần phân liệt. *J. Clin. Psychiatry*, 2010, 71, S2, 14-9, *Pediatr. Drugs* 2011, 13, 5, 291-302.

Trầm cảm nặng: *BMC Psychiatry* 2011, 11, 86

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

Rối loạn 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

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

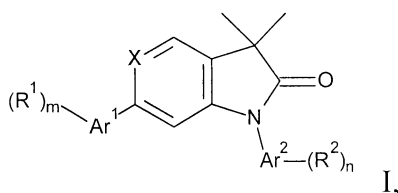
Hội chứng mệt mỏi mạn tính: *European Neuropsychopharmacology*, 2011, 21, 282-286

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

Hiệu quả kháng viêm trong bệnh viêm khớp: *European J. of Pharmacology*, 2012, 678, 55-60

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I:



hợp chất có công thức I và muối được dụng của chúng để sử dụng để điều trị các bệnh CNS liên quan đến các triệu chứng dương tính (bệnh tâm thần) và âm tính của bệnh tâm thần phân liệt, lạm dụng chất, nghiện rượu và ma túy, rối loạn xung lực cưỡng bức, suy giảm nhận thức, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tâm trạng, trầm cảm nặng, điều trị kháng trầm cảm, rối loạn lo âu, bệnh Alzheimer, tự kỷ, bệnh Parkinson, đau mạn tính, rối loạn nhân cách ranh giới, bệnh thoái hóa thần kinh, nhiễu loạn giấc ngủ, hội chứng mệt mỏi mạn tính, cứng đờ, bệnh viêm, hen, bệnh Huntington, ADHD, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh động kinh, các tác dụng trong bệnh viêm khớp, bệnh tự miễn, virus và nhiễm nấm, các bệnh tim mạch, các bệnh về mắt và các bệnh viêm vồng mạc và các vấn đề cân bằng.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất được phẩm chứa các hợp chất này cũng như quy trình điều chế các hợp chất có công thức I, hỗn hợp của các hợp chất có công thức I với thuốc chống loạn tâm thần, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống lo âu hoặc chất làm ổn định tâm trạng bán trên thị trường.

### Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Các dấu hiệu SmartCube® của các hợp chất 9, 25, 49 và 53 (ở liều 5 mg/kg) là tương tự với các dấu hiệu của thuốc chống loạn tâm thần không điển hình.

Fig. 2: Các dấu hiệu SmartCube® của thuốc chống loạn tâm thần không điển hình clozapin, olanzapin và risperidon ở các liều khác nhau.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế cũng bao gồm các tiền dược chất tương ứng của các hợp có công thức I.

Thuốc chống loạn tâm thần thông thường dùng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt là olanzapin. Olanzapin (Zyprexa) thuộc nhóm thuốc được biết là thuốc chống loạn tâm thần không điển hình. Các thành viên khác của nhóm này ví dụ bao gồm clozapin (Clozaril), risperidon (Risperdal), aripiprazol (Abilify) và ziprasidon (Geodon).

Olanzapin được phê chuẩn để điều trị các rối loạn tâm thần, điều trị lâu dài rối loạn lưỡng cực và kết hợp với fluoxetin để điều trị giai đoạn trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực và dùng để điều trị bệnh trầm cảm kháng thuốc.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các thuốc chống loạn tâm thần như olanzapin (Zyprexa), clozapin (Clozaril), risperidon (Risperdal), aripiprazol (Abilify), amisulpride (Solian), asenapin (Saphris), blonanserin (Lonasen), clotiapin (Entumine), iloperidon (Fanapt), lurasidon (Latuda), mosapramin (Cremin), paliperidon (Invega), perospiron (Lullan), quetiapin (Seroquel), remoxipride (Roxiam), sertindol (Serdolect), sulpiride (Sulpirid, Eglonyl), ziprasidon (Geodon, Zeldox), zotepin (Nipolept), haloperidol (Haldol, Serenace), droperidol (Droleptan), chlorpromazin (Thorazin, Largactil), fluphenazin (Prolixin), perphenazin (Trilafon), prochlorperazin (Compazin), thioridazin (Mellaril, Melleril), trifluoperazin (Stelazin), triflupromazin (Vesprin), levomepromazin (Nozinan), promethazin (Phenergan), pimozone (Orap) và cyamemazin (Tercian).

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hỗn hợp, trong đó thuốc chống loạn tâm thần bán trên thị trường là olanzapin (Zyprexa), clozapin (Clozaril), risperidon (Risperdal), aripiprazol (Abilify) hoặc ziprasidon. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể được kết hợp với chất chống trầm cảm như các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc [Citalopram (Celexa), Escitalopram (Lexapro, Cipralex), Paroxetin (Paxil, Seroxat), Fluoxetin (Prozac), Fluvoxamin (Luvox), Sertralin (Zoloft, Lustral)], các chất ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin [Duloxetine (Cymbalta),

Milnacipran (Ixel, Savella), Venlafaxin (Effexor), Desvenlafaxin (Pristiq), Tramadol (Tramal, Ultram), Sibutramin (Meridia, Reductil)], các chất đối kháng serotonin và các chất tái hấp thu [Etoperidone (Axiomin, Etonin), Lubazodon (YM-992, YM-35,995), Nefazodon (Serzon, Nefadar), Trazodon (Desyrel)], các chất tái hấp thu norepinephrin [Reboxetin (Edronax), Viloxazin (Vivalan), Atomoxetine (Strattera)], các chất tái hấp thu norepinephrin-dopamin [Bupropion (Wellbutrin, Zyban), Dexamethylphenidat (Focalin), Methylphenidat (Ritalin, Concerta)], các tác nhân giải phóng norepinephrin-dopamin [Amphetamin (Adderall), Dextroamphetamin (Dexedrine), Dextromethamphetamin (Desoxyn), Lisdexamfetamin (Vyvanse)], thuốc chống trầm cảm ba vòng [Amitriptyline (Elavil, Endep), Clomipramin (Anafranil), Desipramin (Norpramin, Pertofrane), Dosulepin [Dothiepin] (Prothiaden), Doxepin (Adapin, Sinequan), Imipramin (Tofranil), Lofepramin (Feprapax, Gamanil, Lomont), Nortriptylin (Pamelor), Protriptyline (Vivactil), Trimipramin (Surmontil)], thuốc chống trầm cảm bốn vòng [Amoxapin (Asendin), Maprotilin (Ludiomil), Mianserin (Bolvidon, Norval, Tolvon), Mirtazapin (Remeron)], các chất ức chế monoamin oxidaza [Isocarboxazid (Marplan), Moclobemide (Aurorix, Manerix), Phenelzin (Nardil), Selegilin [L-Deprenyl] (Eldepryl, Zelapar, Emsam), Tranylxypromin (Parnate), Pirlindol (Pirazidol)], các chất chủ vận thụ thể 5-HT<sub>1A</sub> [Buspiron (Buspar), Tandospiron (Sediel), Vilazodon (Viibryd)], các chất đối kháng thụ thể 5-HT<sub>2</sub> [Agomelatin (Valdoxan), Nefazodon (Nefadar, Serzone), các chất tăng cường tái hấp thu serotonin chọn lọc [Tianeptin].

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến hỗn hợp, trong đó thuốc chống trầm cảm có bán trên thị trường là citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro, Cipralext), Paroxetin (Paxil, Seroxat), fluoxetin (Prozac), sertraline (Zoloft, Lustral) duloxetine (Cymbalta), milnacipran (Ixel, Savella), venlafaxin (Effexor), hoặc mirtazapin (Remeron).

Các hợp chất cũng có thể được kết hợp với thuốc chống lo âu như Alprazolam (Helex, Xanax, Xanor, Onax, Alprox, Restyl, Tafil, Paxal), Bretazenil, Bromazepam (Lectopam, Lexotanil, Lexotan, Bromam), Brotizolam (Lendormin, Dormex, Sintonal, Noctilan), Chlordiazepoxide (Librium, Risolid, Elenium), Cinolazepam (Gerodorm), Clonazepam (Rivotril, Klonopin, Iktorivil, Paxam), Clorazepate (Tranxene, 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, Dalmane), Flutoprazepam (Restas), Halazepam (Paxipam), Ketazolam (Anxon), Loprazolam (Dormonox), 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 (Mylostan), Triazolam (Halcion, Rilamir), Clobazam (Frisium, Urbanol), Eszopiclone (Lunesta), Zaleplon (Sonata, Starnoc), Zolpidem (Ambien, Nytamel, Stilnox, Stilnox, Zoldem, Zolnod), Zopiclone (Imovane, Rhovane, Ximovan; Zileze; Zimoclone; Zimovane; Zopitan; Zorclone), Pregabalin (Lyrica) và Gabapentin (Fanatrex, Gabarone, Gralise, Neurontin, Nupentin).

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến hỗn hợp, trong đó thuốc chống lo âu bán trên thị trường là alprazolam (Helex, Xanax, Xanor, Onax, Alprox, Restyl, Tafil, Paxal), Chlordiazepoxide (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, Stilnox, Stilnox, Zoldem, Zolnod), pregabalin (Lyrica) hoặc gabapentin (Fanatrex, Gabarone, Gralise, Neurontin, Nupentin).

Một đối tượng khác của sáng chế là hỗn hợp với chất làm ổn định tâm trạng như Carbamazepine (Tegretol), Lamotrigine (Lamictal), Lithi (Eskalith, Lithane, Lithobid), và axit valproic (Depakote). 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 được ưu tiên sử dụng các hợp chất của sáng chế là các bệnh loạn tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl thấp" dùng để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no chứa từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl và các nhóm tương tự. Các nhóm alkyl được ưu tiên là các nhóm có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkoxy thấp" dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định ở trên, trong đó gốc alkyl được gắn vào thông qua nguyên tử oxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng hydroxy" dùng để chỉ nhóm, trong đó gốc alkyl là như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng halogen" dùng để chỉ nhóm, trong đó gốc alkyl là như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng amino" dùng để chỉ nhóm, trong đó gốc alkyl là như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng  $\text{NH}_2$ .

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng amit" dùng để chỉ nhóm, trong đó gốc alkyl là như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng  $\text{C(O)N(CH}_3)_2$  hoặc  $\text{C(O)NH}_2$ .

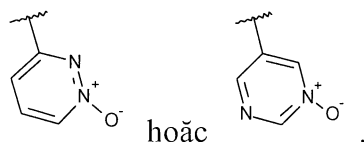
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng alkoxy" dùng để chỉ nhóm, trong đó gốc alkyl là như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm alkoxy.

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

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

Thuật ngữ "nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh, chứa một, hai, ba hoặc bốn dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O" dùng để chỉ vòng thơm, được chọn từ nhóm bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl hoặc oxazolyl.

Thuật ngữ “trong đó dị nguyên tử N trong nhóm heteroaryl có thể được oxy hóa thành  $N^+-(O^-)$ ”, ví dụ dùng để chỉ các nhóm sau:



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

Một phương án của sáng chế là các hợp chất, trong đó X là CH. Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất từ nhóm này, trong đó cả hai nhóm  $Ar^1$  và  $Ar^2$  là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, ví dụ các hợp chất này là:

3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridin-4-yl)indolin-2-on;

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

3,3-dimetyl-1-(2-metylpyridin-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrimidin-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimetyl-1,6-bis(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimetyl-1-(6-metylpyridin-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimetyl-6-(6-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-4-yl)indolin-2-on;

3,3-dimetyl-1,6-bis(2-metylpyridin-4-yl)indolin-2-on;

6-(4-flopyridin -3-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyridin-4-yl)indolin-2-on;

1-(5-flo-2-metylpyridin-4-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)picolinonitril

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

1-(6-cyclopropylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridin-2-yl)indolin-2-on;  
 1-(2-flopyridin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(3-flopyridin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2-flo-5-methylpyridin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyridazin-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(3-clopyridin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(5-methylpyridin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(5-methylpyridin-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(4-methylpyridin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyridin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(4-methylpyrimidin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4,5-dimethylpyridin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(5,6-dimethylpyridin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(5,6-dimethylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridazin-3-yl)indolin-2-on;

3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrimidin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(4-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1,6-bis(5-metylpyrimidin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1,6-bis(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrimidin-4-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-xyklopropylpyrazin-2-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)pyrazin-2-cacbonitril;  
 1-(6-xyklopropylpyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4,5-dimetylpyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4,5-dimetylpyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 5-(3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-2-oxoindolin-6-yl)-2-metylpyrimidin 1-oxit;  
 1-(2-(hydroxymetyl)pyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-[2-(aminometyl)pyrimidin-5-yl]-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indol-2-on;  
 3-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-metylpyridazin 1-oxit;  
 3-(3,3-dimetyl-6-(2-metyl-1-oxidopyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-metylpyridazin 1-oxit;  
 1-(2-(flometyl)pyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(6-methylpyridazin-3-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

6-(4-flophenyl)-3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

1-(5-clopyrimidin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(2,6-diclopyridin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(5-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indol-2-on;

1-(6-clopyridazin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(2-clo-6-methylpyridin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridazin-4-yl)indolin-2-on;

1-(6-clo-2-methylpyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(5-methylpyridazin-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(6-clopyridazin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(3-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(4-clopyrimidin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

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

1-(5-xyclopropylpyridazin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-6-(5-methylpyrazin-2-yl)-1-(6-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-6-(5-methylpyrazin-2-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(6-xyclopropylpyridazin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6-(6-metyl-2-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-4-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-flopyridin-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)nicotinonitril;  
 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6-(5-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(5-flo-3-pyridyl)-3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(5-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(5-flo-3-pyridyl)-3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 6-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(5-(triFlometyl)pyridin-3-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-4-yl)indolin-2-on;  
 5-[3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-2-oxo-indolin-6-yl]pyrimidin-2-cacbonitril; hoặc  
 1-(5-etylpyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on.

Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất từ nhóm (X=CH), trong đó Ar<sup>1</sup> là nhóm heteroaryl có 6 cạnh, chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, và Ar<sup>2</sup> là nhóm heteroaryl có năm cạnh, chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, ví dụ các hợp chất này là:

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)indolin-2-on;

6-(4-flopyridin -3-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)indolin-2-on;

6-(4-flopyridin -3-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(5-methylthiophen-2-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on;

1-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(5-etylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)indolin-2-on;

1-(1H-imidazol-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimetyl-1-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(3-metylisoxazol-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(1H-imidazol-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(2H-tetrazol-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on  
 3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on  
 3,3-dimetyl-1-(3-metyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(3-metylisothiazol-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(5-metylthiazol-2-yl)indolin-2-on;  
 1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 1-(1-(2-metoxetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on; hoặc  
 2-(3-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit.

Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất từ nhóm (X=CH), trong đó Ar<sup>1</sup> là nhóm heteroaryl có năm cạnh, chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, và Ar<sup>2</sup> là nhóm heteroaryl có 6 cạnh, chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, ví dụ các hợp chất này là:

3,3-dimetyl-6-(4-metylimidazol-1-yl)-1-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(4-xyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(4-metylimidazol-1-yl)-1-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(4-isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(4-isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-xyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(4-metylimidazol-1-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metyloxazol-5-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 hoặc  
 3,3-dimetyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on.

Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất từ nhóm (X=CH), trong đó cả hai nhóm Ar<sup>1</sup> và Ar<sup>2</sup> là nhóm heteroaryl có năm cạnh, chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử, được chọn từ N, S hoặc O, ví dụ các hợp chất này là:

6-(4-isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methylpyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-xyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methylimidazol-4-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-xyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methylpyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methylimidazol-4-yl)-6-(2-metyloxazol-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-metyloxazol-5-yl)-1-(1-methylpyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methylimidazol-4-yl)-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)indolin-2-on; hoặc  
 3,3-dimethyl-6-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)indolin-2-on.

Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất từ nhóm (X=CH), trong đó Ar<sup>2</sup> là benzo[b]thiophenyl, và các phần tử thế khác là như được mô tả ở trên, ví dụ hợp chất này là

1-(benzo[b]thiophen-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on.

Một phương án của sáng chế là các hợp chất, trong đó X là N và các phần tử thế khác là như được mô tả ở trên, ví dụ các hợp chất này là:

3,3-dimethyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

3,3-dimethyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

3,3-dimethyl-1-(2-methylpyridin-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

3,3-dimethyl-1-(6-methylpyridazin-3-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

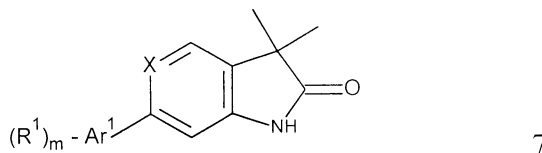
3,3-dimethyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

3,3-dimethyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on; hoặc

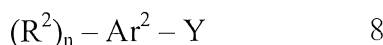
6-(4-flophenyl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on.

Các hợp chất của sáng chế 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, ví dụ, bằng các quy trình được mô tả dưới đây, các quy trình này bao gồm các bước:

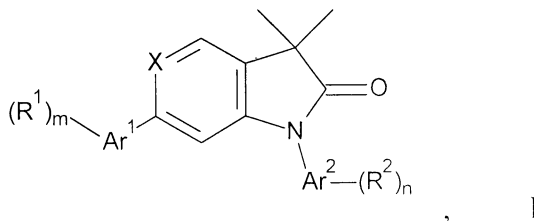
a) cho hợp chất có công thức



phản ứng với hợp chất có công thức



để tạo ra hợp chất có công thức:



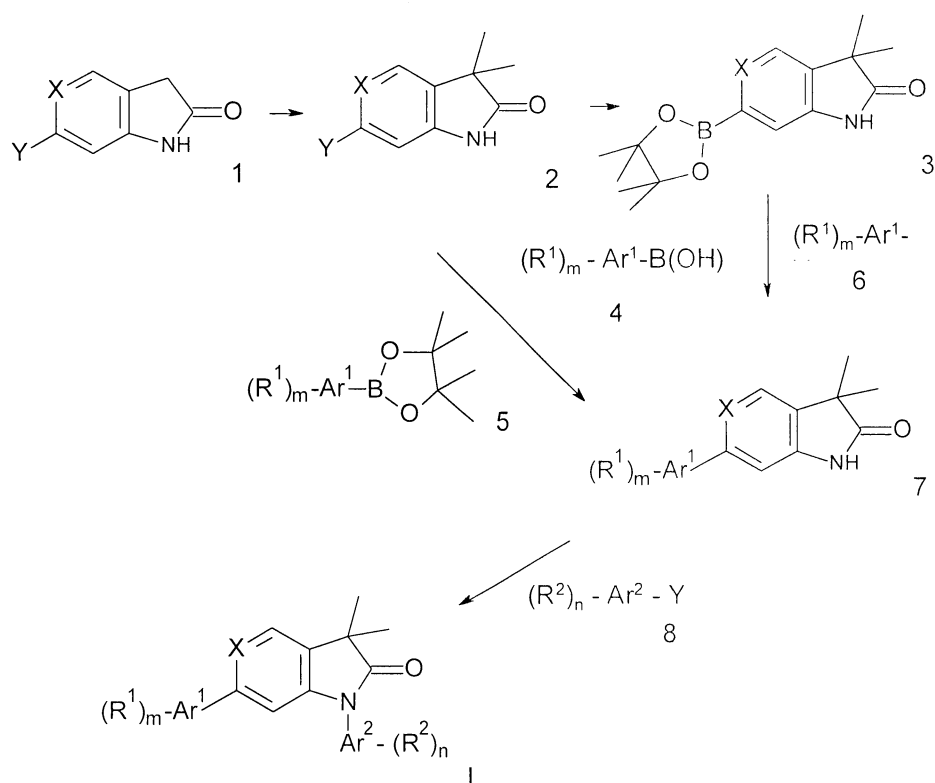
trong đó Y là Cl, Br hoặc I và các nhóm khác có nghĩa như được mô tả ở trên và,

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

Việc điều chế các hợp có công thức I của sáng chế có thể được thực hiện bằng phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ sau. Các kỹ năng cần để tiến hành phản ứng và được tinh chế sản phẩm tạo ra được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả dưới đây của các quy trình có nghĩa được đưa ra ở đây được đưa ra ở trên trong bản mô tả trừ khi có quy định trái ngược hẳn.

Chi tiết hơn, các hợp chất có công thức I có thể được điều chế 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 từng bước phản ứng riêng được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Trình tự phản ứng không bị giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ, tuy nhiên, phụ thuộc vào các nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự của các bước phản ứng có thể được biến đổi tự do. Các nguyên liệu ban đầu hoặc là có sẵn 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.

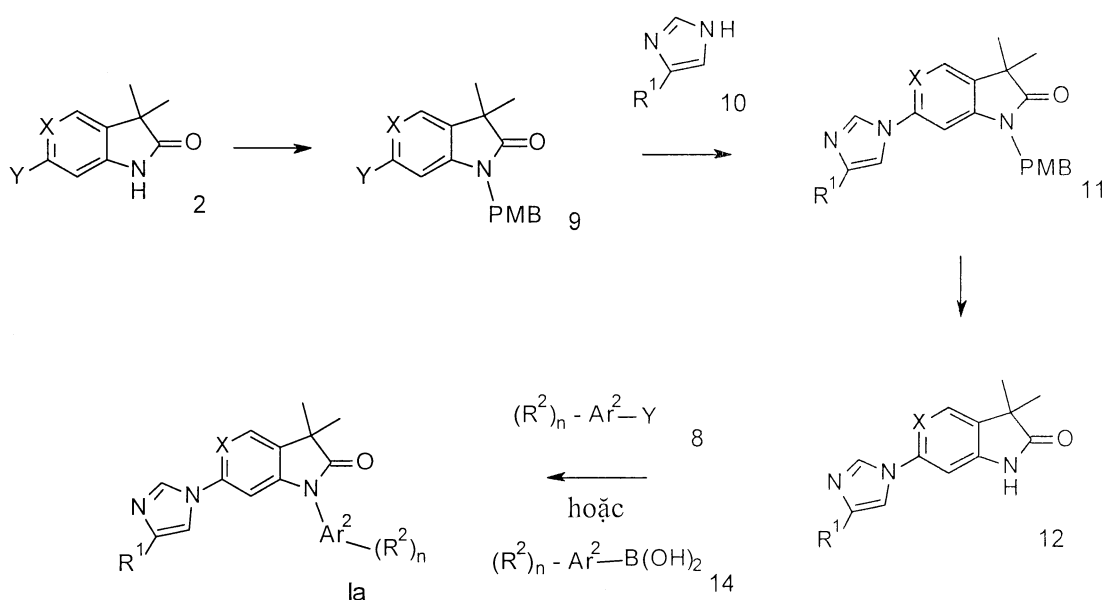
Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức I có  $Ar^1$  = các pyrimidin không được thế và được thế, các pyridin, pyrazol và các imidazol và  $X = CH$  hoặc  $N$  (Sơ đồ 1) có thể được điều chế bằng cách dimetyl hóa của hợp chất 6-halo-oxindol 1 ( $Y = Cl, Br, I$ ) bằng Me-LG (LG là nhóm rời chuyển như iodua, bromua, clorua, tosylat) với sự có mặt của bazơ như phức kali tert-butoxit và đồng(I)bromua-dimetylsulfua để tạo ra các hợp chất 2. Các hợp chất có công thức chung 2 có thể được kết hợp với các axit boronic có công thức 4

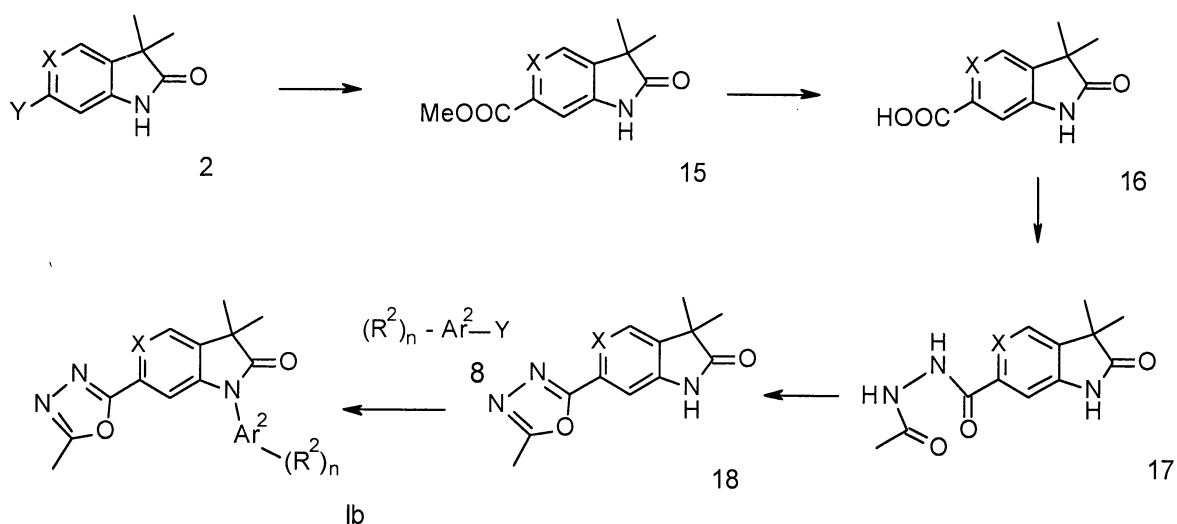
hoặc các este boronic có công thức 5 với sự có mặt của chất xúc tác paladi, ví dụ [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) và bazơ, ví dụ, kali axetat hoặc natri cacbonat để tạo ra các hợp chất được aryl hóa có công thức 7. Theo cách khác, các hợp chất có công thức 7 có thể được điều chế thông qua các este boronic 3 tiếp theo là kết hợp với aryl-halogenua có công thức 6 ( $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ). Đưa gốc aryl thứ hai ( $\text{Ar}^2-(\text{R}^2)_n$ ) vào có thể được thực hiện bằng cách kết hợp các hợp chất 7 với aryl-halogenua 8 với sự có mặt của đồng(I)iodua, phối tử như N,N'-dimetyletylendiamin và bazơ, ví dụ, kali cacbonat để tạo ra các hợp chất có công thức I.

Sơ đồ 2



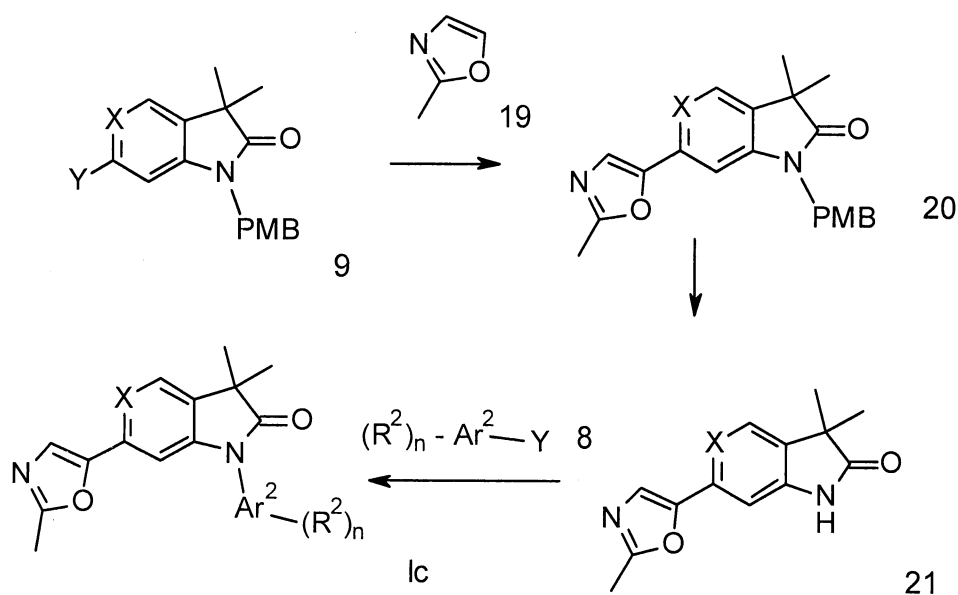
Các imidazol có công thức Ia (Sơ đồ 2) có thể được điều chế từ các halogenoxindol có công thức 2 ( $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) bằng cách bảo vệ nhóm amin bằng cách sử dụng nhóm bảo vệ p-metoxymethyl (PMB), tiếp theo là kết hợp sản phẩm được bảo vệ có công thức 9 với imidazol được thế có công thức 10 ( $\text{R}^1 = \text{alkyl}$  hoặc xycloalkyl) với sự có mặt của đồng bromua, keton như 2-axetyl-xyclohexanon và bazơ, ví dụ, kali cacbonat để tạo ra các imidazol được bảo vệ PMB có công thức 11. Việc khử bảo vệ của nhóm PMB có thể được thực hiện bằng axit mạnh, ví dụ, TFA tạo ra indolinon có công thức 12. Kết hợp hợp chất có công thức 12 với aryl halogenua được thế có công thức 8 ( $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) có thể được thực hiện với sự có mặt của đồng iodua, phối tử như N,N'-dimetyletylendiamin và bazơ, ví dụ kali cacbonat hoặc với axit boronic 14, đồng axetat và bazơ như natri bis(trimetylsilyl)amit tạo ra các imidazol đích có công thức Ia.

## Sơ đồ 3



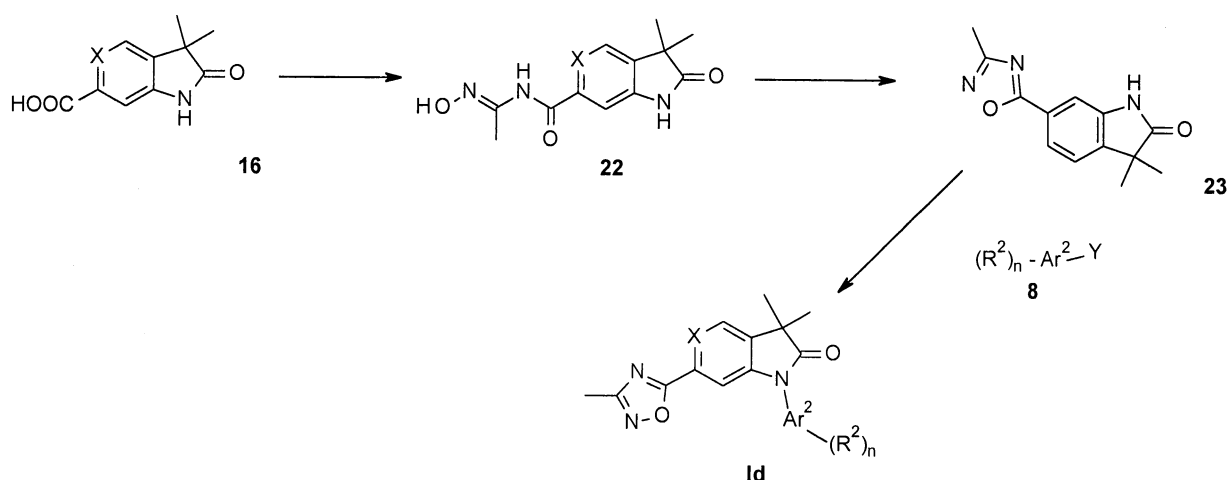
Các oxadiazol có công thức Ib (Sơ đồ 3) có thể được điều chế từ các halogen-oxindol có công thức 2 ( $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) bằng cách carbonyl hóa bằng cacbon monoxit trong metanol và với sự có mặt của chất xúc tác feroxen-paladi. Thủy phân metyl este có công thức 15 bằng cách sử dụng, ví dụ, natri hydroxit tạo ra axit có công thức 16, chất này có thể được cho phản ứng với axetyl hydrazit với sự có mặt của EDCI và 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol tạo ra axetylhydrazit có công thức 17. Đóng vòng hợp chất có công thức 17 bằng cách sử dụng p-toluensulfonyl clorua tạo ra oxadiazol có công thức 18, hợp chất này có thể được cho phản ứng với aryl halogenua được thế ( $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) tạo ra các hợp chất có công thức Ib.

## Sơ đồ 4



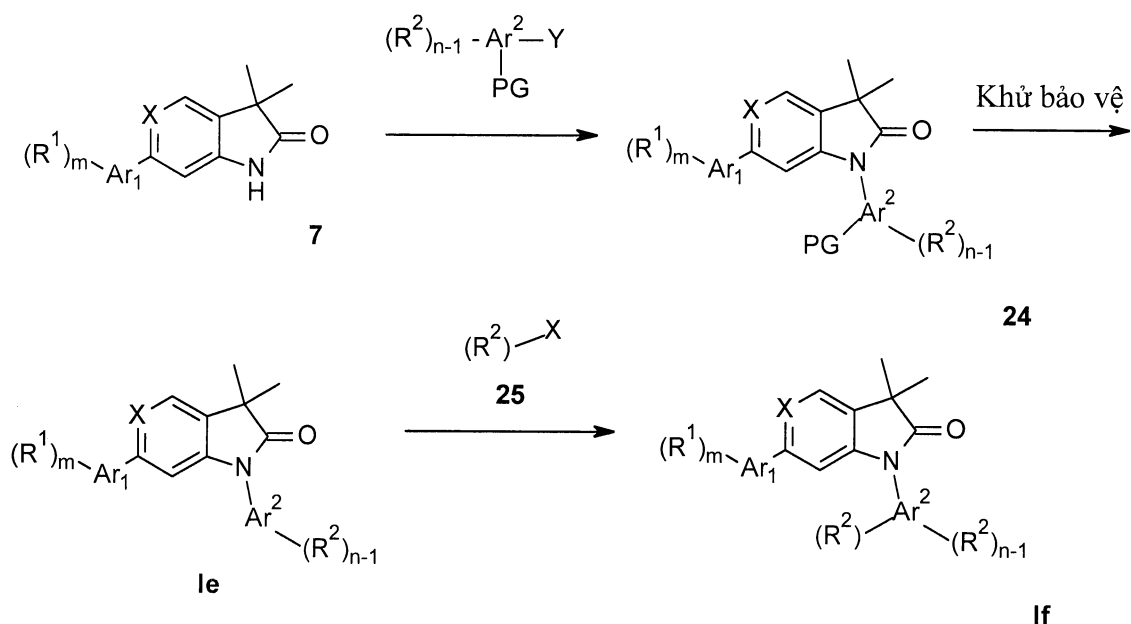
Các oxazol có công thức Ic (Sơ đồ 4) có thể được điều chế từ các halogen-oxindol được bảo vệ có công thức 9 ( $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) và oxazol có công thức 19 với sự có mặt của paladi diacetat và 2-dicyclohexylphosphino)biphenyl và bazơ, ví dụ, kali cacbonat để tạo ra oxazol được bảo vệ có công thức 20. Khử bảo vệ của nhóm PMB có thể được thực hiện bằng axit mạnh, ví dụ, TFA tạo ra indolinon có công thức 21. Kết hợp hợp chất có công thức 21 với aryl halogenua được thể có công thức 8 ( $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) có thể được thực hiện với sự có mặt của đồng iodua, phối tử như N,N'-dimetyletylendiamin và bazơ, ví dụ, kali cacbonat tạo ra các oxazol đích có công thức Ic.

Sơ đồ 5



Axit carboxylic có công thức 16, được mô tả ở trên trong Sơ đồ 3, có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất N-hydroxy-C-metyl-carbonimide có công thức 22, ví dụ bằng cách bổ sung N-hydroxy-axetamidin và sau đó loại nước ví dụ khi gia nhiệt thành -[1,2,4]oxadiazol có công thức 23. Kết hợp hợp chất có công thức 23 với aryl halogenua được thể có công thức 8 ( $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) có thể được thực hiện với sự có mặt của đồng iodua, phối tử như N,N'-dimetyletylendiamin và bazơ, ví dụ, kali cacbonat tạo ra các oxadiazol đích có công thức Id.

## Sơ đồ 6

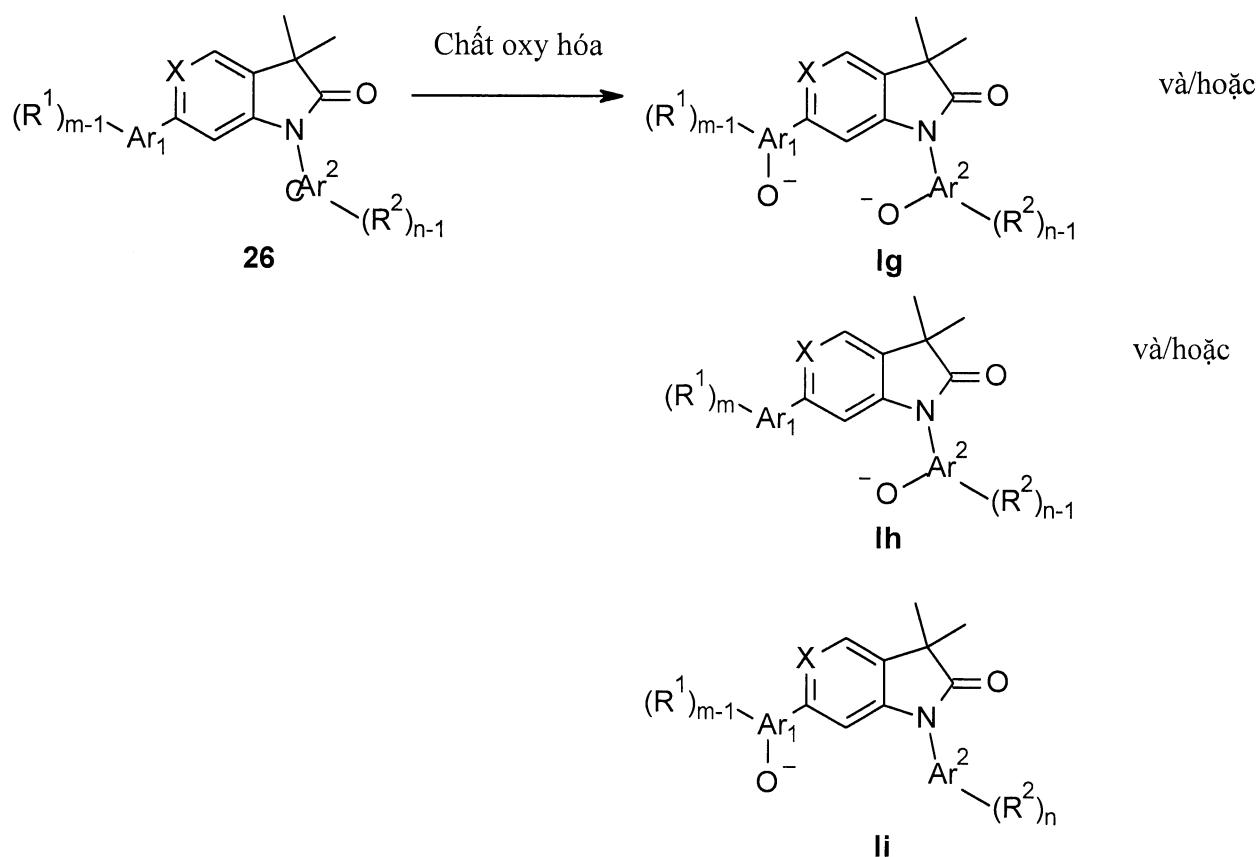


Sự có mặt của proton có thể trao đổi được/có tính axit trên một số vòng thơm khác loại (ví dụ, các vòng có 5 cạnh) có thể có hại đối với phản ứng kết hợp với hợp chất có công thức 7. Trong những trường hợp này, các nhóm bảo vệ (PP, ví dụ tetrahydropyranyl, tert-butylcarbamate, trimethylsilylethoxymethyl v.v.) có thể được sử dụng, để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất các hợp chất có công thức 24.

Việc đưa vào và phân tách các nhóm bảo vệ này là các phương pháp dưới đây được biết bởi chuyên gia trong lĩnh vực (cf. Protective groups in organic synthesis, third edition, Wiley interscience, từ T. H. Greene and P. G. M. Wuts).

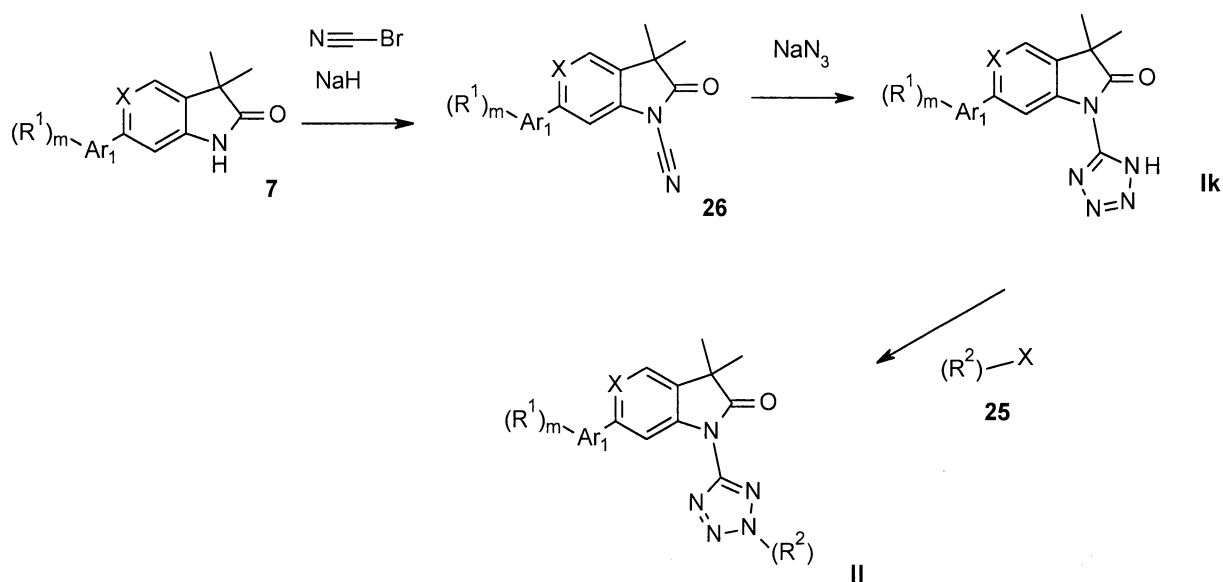
Phân tách sau đó nhóm bảo vệ tạo ra hợp chất có công thức Ie, hợp chất này tùy ý có thể được tiếp tục bằng cách alkyl hóa bằng alkyl halogenua ( $X=Cl, Br, I$ ) tạo ra hợp chất có công thức chung If.

Sơ đồ 7



Bằng cách sử dụng chất oxy hóa đối với hợp chất có công thức 26 (ví dụ, axit metacloperbenzoic) có thể tạo ra các dẫn xuất N-oxit có công thức chung Ig, Ih và/hoặc Ii. Độ chọn lọc vùng và số N-oxy hóa như vậy phụ thuộc vào mật độ electron tương đối của các chất thơm dị vòng và hệ số tỷ lệ của điều kiện phản ứng. Việc tách các sản phẩm khác nhau có thể cần sử dụng HPLC.

## Sơ đồ 8



Bổ sung xyanobromua trên hợp chất có công thức chung 7 có thể đạt được bằng cách sử dụng bazơ mạnh ví dụ, natri hydrua. Natri azit có thể phản ứng trên hợp chất có công thức 26 với sự có mặt của chất xúc tác đồng hoặc kẽm để tạo ra tetrazol có công thức chung Ik. Quy trình này được biết đến là “nhấp hóa học (click-chemistry)”. Tetrazol có thể được alkyl hóa bằng alkyl halogenua có công thức 25 (X=C, Br, I) và bazơ như kali cacbonat, tạo ra các hợp chất có công thức chung II.

## Phản thử nghiệm

Các ví dụ dưới đây được đưa ra để minh họa sáng chế. Chúng không được coi là làm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ mang tính minh họa nó.

## Các chữ viết tắt:

Boc, t-butyloxycarbonyl;

DIPEA, diisopropyletylamin;

DMAP, dimetylamino pyridin;

DMF, dimetylformamit;

DMSO, dimetylsulfoxit;

EDCI, 1-etyl-3-(3-dimetylamino propyl)carbodiimitt;

EtOAc, etyl axetat;

HOBt, 1-hydroxybenzotriazol;

MeOH, metanol;

NMP, N-metyl-2-pyrolidon;

PMB, p-metoxymethyl;

TFA, axit trifloaxetic;

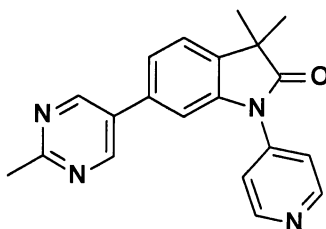
THF, tetrahydrofuran.

Chung: Sắc ký silicagel hoặc được thực hiện bằng cách sử dụng các hộp được đóng gói với silicagel (các cột ISOLUTE®, các cột TELOSTM Flash) hoặc gel silic oxit-NH<sub>2</sub> (các cột TELOSTM Flash NH<sub>2</sub>) trên ISCO Combi Flash Companion hoặc trên cột thủy tinh trên silicagel 60 (cỡ sàng 32-60, 60 Å). MS: Phổ khối (MS) được đo bằng phương pháp phun ion dương hoặc âm trên Perkin-Elmer SCIEX API 300.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

#### Ví dụ 1

#### 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridin-4-yl)indolin-2-on



#### a) 6-Bromo-3,3-dimetyl-indolin-2-on

Bổ sung từng phần 6-bromoindolin-2-on (5,0 g,) tiếp theo là phức chất đồng (I) bromua-dimetylsulfua (470 mg) vào huyền phù của kali tert-butylat (12,8 g) trong THF khô (80 ml) ở 0°C. MeI (6,82 g) được bổ sung từng giọt trong 45 phút giữ nhiệt độ bên trong dưới 8°C, hỗn hợp này được làm ấm đến 22°C và việc khuấy được tiếp tục trong 16 giờ. Hỗn hợp này được dừng ở nhiệt độ 0°C bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và được pha loãng bằng TBME và nước. Lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc/ n-heptan, 1:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (5,17 g) dưới dạng chất rắn màu nâu (5,17 g, 91%). MS (m/z): 240,4/ 242,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### b) 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

Huyền phù của 6-bromo-3,3-dimetyl-indolin-2-on (1,00 g), bis(pinacolato)dibor (1,60 g), kali axetat (0,83 g) trong DMSO (14 ml) được làm sạch bằng argon, sau đó được xử lý bằng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (152 mg) và việc

khuấy được tiếp tục ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của axit clohydric chứa nước (0,1 M) và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien, 0% đến 80% EtOAc trong n-heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,92 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 288,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

c) 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

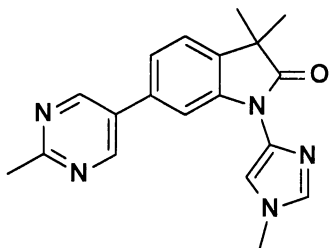
Huyền phù của 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (200 mg) và 5-bromo-2-metylpyrimidin (181 mg) trong 1,4-dioxan (2 ml) và natri cacbonat chứa nước (2 M) được làm sạch bằng argon, sau đó bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (26 mg) và việc khuấy được tiếp tục ở 115°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien, 0% đến 10% MeOH trong diclometan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (148 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/z): 254,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

d) 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridin-4-yl)indolin-2-on (Ví dụ 1)

Huyền phù của 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100 mg) và 4-iodopyridin (97 mg) trong axetonitril (1,5 ml) được làm sạch bằng argon, sau đó bổ sung kali cacbonat (120 mg), đồng(I)iodua (8 mg) và N,N'-dimetyletylenđiamin (7 mg) và việc khuấy được tiếp tục trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 30% đến 100% EtOAc trong n-heptan). Các phân đoạn chứa hợp chất được làm bay hơi và phần cặn này được kết tinh từ n-heptan/EtOAc để tạo ra hợp chất ở đề mục này (64 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (m/z): 331,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 2

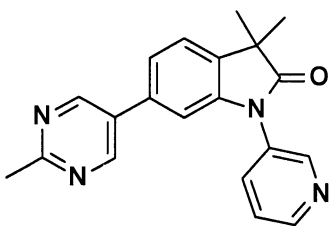
3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;



Ví dụ 2 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 334,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 3

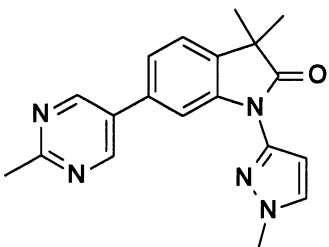
3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridin-3-yl)indolin-2-on



Ví dụ 3 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 3-iodopyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (50%) dưới dạng tinh thể hình kim màu trắng. MS (m/z): 331,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 4

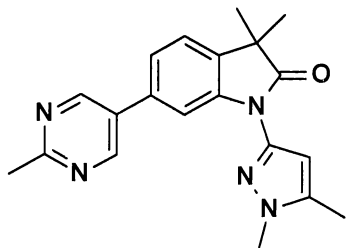
3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 4 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 3-iodo-1-metyl-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 334,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 5

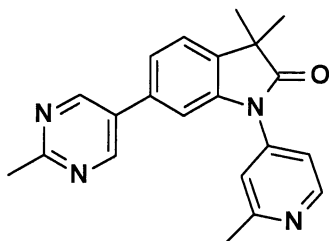
1-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 5 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 3-bromo-1,5-dimethyl-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 348,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 6

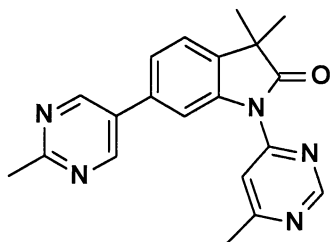
3,3-dimethyl-1-(2-methylpyridin-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 6 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-bromo-2-methylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (79%) dưới dạng bột màu trắng. MS (m/z): 345,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 7

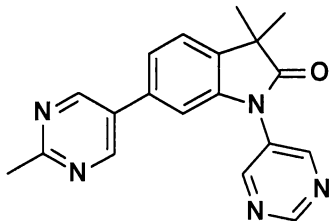
3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrimidin-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 7 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-bromo-6-methylpyrimidin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (27%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z): 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 8

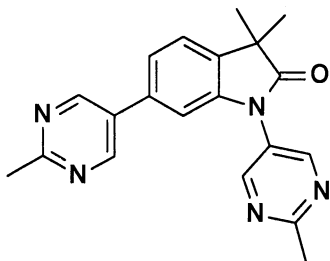
3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 8 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 5-bromopyrimidin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (55%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 332,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 9

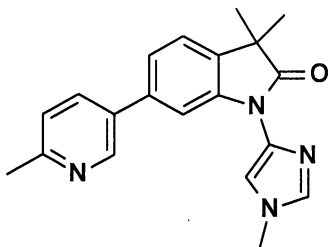
3,3-dimetyl-1,6-bis(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 9 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 5-bromo-2-metylpyrimidin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 10

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(6-metylpyridin-3-yl)indolin-2-on



a) 3,3-dimetyl-6-(6-metylpyridin-3-yl)indolin-2-on

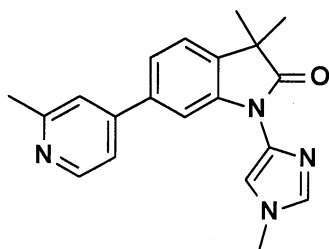
Hỗn hợp của 6-bromo-3,3-dimetylindolin-2-on (250 mg) từ ví dụ 1a và axit 6-methylpyridin-3-boronic (214 mg) trong 1,4-dioxan (4 ml) và natri cacbonat chứa nước (1,3 ml) được làm sạch bằng argon, sau đó bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (38 mg) và việc khuấy được tiếp tục ở 115°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien, 10% đến 100% EtOAc trong n-heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (205 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 253,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)indolin-2-on (Ví dụ 10)

Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(6-methylpyridin-3-yl)indolin-2-on và 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d và thu được (55%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 333,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 11

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)indolin-2-on



a) 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyridin-4-yl)indolin-2-on

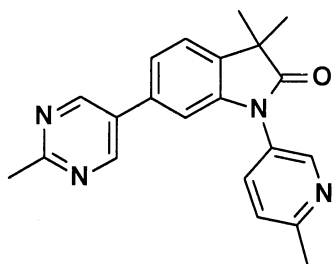
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 10a bằng cách sử dụng axit 2-methylpyrimidin-5-boronic và thu được (49%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (m/z): 253,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)indolin-2-on (Ví dụ 11)

Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyridin-4-yl)indolin-2-on và 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d và thu được (43%) dưới dạng dầu màu nâu. MS (m/z): 333,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 12

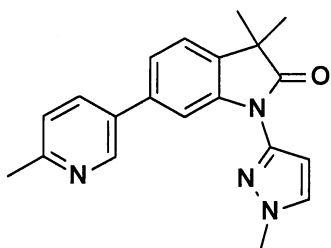
3,3-dimethyl-1-(6-methylpyridin-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 12 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 5-bromo-2-methylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 345,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 13

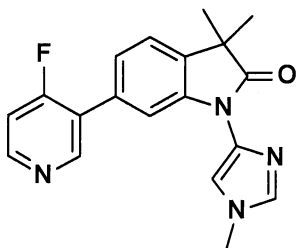
3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)indolin-2-on



Ví dụ 13 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 10b bằng cách sử dụng 3-iodo-1-methyl-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (76%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (m/z): 333,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 14

6-(4-flopyridin -3-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)indolin-2-on



a) 6-(4-flopyridin -3-yl)-3,3-dimetylindolin-2-on

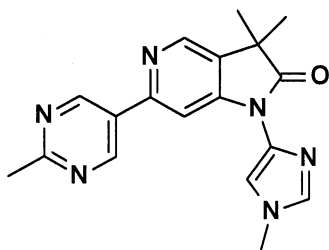
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 10a bằng cách sử dụng pinacol este của axit 4-flopyridin-3-boronic và thu được (19%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (m/z): 257,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 6-(4-flopyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)indolin-2-on (Ví dụ 14)

Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-(4-flopyridin-3-yl)-3,3-dimetylindolin-2-on và 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d và thu được (39%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/z): 337,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 15

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on



a) 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on

Huyền phù của 6-clo-3,3-dimetyl-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on (200 mg, được điều chế theo Woolford et al., WO 2012143726) và 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (336 mg) trong 1,4-dioxan (4 ml) và dung dịch natri cacbonat chứa nước (2 M, 1 ml) được làm sạch bằng argon, sau đó bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (37 mg) và việc khuấy được tiếp tục ở 110°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien, 0% đến 10% MeOH trong diclometan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (221 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/z): 255,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

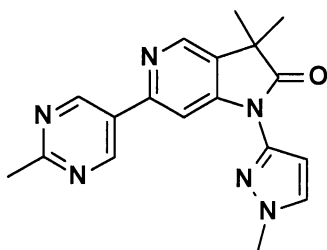
b) 3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on (Ví dụ 15)

Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on và 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol tương tự với

hợp chất ở Ví dụ 1d và thu được (29%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 335,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 16

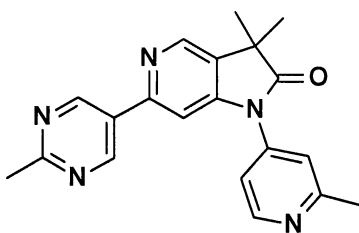
3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on



Ví dụ 16 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on từ ví dụ 15a và 3-iodo-1-metyl-1H-pyrazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (91%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS (m/z): 335,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 17

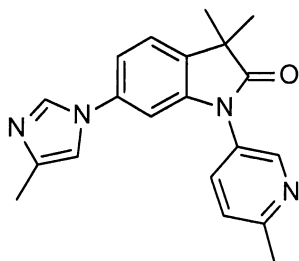
3,3-dimetyl-1-(2-metylpyridin-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on



Ví dụ 17 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on từ ví dụ 15a và 4-bromo-2-metylpyridin tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (74%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/z): 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 18

3,3-dimetyl-6-(4-metylimidazol-1-yl)-1-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on



a) 6-Bromo-1-(4-methoxybenzyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on

Bổ sung xesi cacbonat (3,50 g) và 4-metoxi benzyl clorua (5,00 g) vào dung dịch của 6-bromo-3,3-dimetyl-1,3-dihydroindol-2-on từ ví dụ 1a (4,00 g) trong DMF (40 ml) và việc khuấy được tiếp tục ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc/ n-heptan, 1:4) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (3,50 g, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 362,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 1-(4-Metoxibenzyl)-3,3-dimetyl-6-(4-metyl-imidazol-1-yl)-1,3-dihydroindol-2-on

Hỗn hợp của 6-bromo-1-(4-metoxibenzyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydroindol-2-on (0,50 g), kali cacbonat (0,21 g) và 4-metyl imidazol (0,57 g) trong NMP (2,5 ml) được làm sạch bằng argon, sau đó bổ sung CuBr (20 mg) và 2-axetyl-xyclohexanon (39 mg) và việc khuấy được tiếp tục ở 135°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc/ n-heptan, 3:2) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,17 g, 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 361,8 [(M+H)<sup>+</sup>].

c) 3,3-dimetyl-6-(4-metyl-imidazol-1-yl)-1,3-dihydroindol-2-on

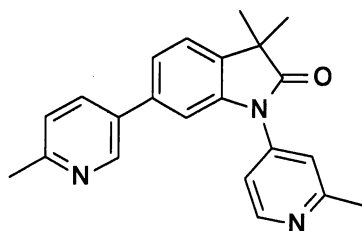
Dung dịch của 1-(4-metoxibenzyl)-3,3-dimetyl-6-(4-metyl-imidazol-1-yl)-1,3-dihydroindol-2-on (170 mg) trong TFA (10 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 72 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi, phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của natri bicacbonat bão hòa chứa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (70 mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 241,8 [(M+H)<sup>+</sup>].

d) 3,3-dimetyl-6-(4-metylimidazol-1-yl)-1-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on (Ví dụ 18)

Bổ sung natri bis(trimetylsilyl)amit (1 M trong THF, 0,06 ml) vào huyền phù của 3,3-dimetyl-6-(4-metyl-imidazol-1-yl)-1,3-dihydroindol-2-on (70 mg), axit 2-metylpyridin-5-boronic (80 mg), DMAP (106 mg) và đồng axetat (56 mg) trong toluen khô (2 ml) ở 25°C trong khi sục không khí khô qua hỗn hợp này và việc khuấy được tiếp tục ở 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của axit clohydric chứa nước (2 M) và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc/MeOH, 95:5) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (36 mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/z): 333,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 19

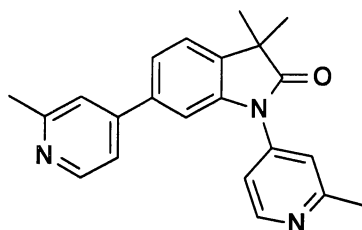
3,3-dimetyl-6-(6-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-4-yl)indolin-2-on



Ví dụ 19 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 10b bằng cách sử dụng 4-bromo-2-metylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (51%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (m/z): 344,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 20

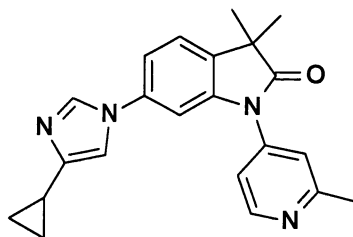
3,3-dimetyl-1,6-bis(2-metylpyridin-4-yl)indolin-2-on



Ví dụ 20 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 11b bằng cách sử dụng 4-bromo-2-metylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (65%) dưới dạng bột màu trắng. MS (m/z): 344,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 21

6-(4-Xyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on



a) 6-(4-Xyclopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-indol-2-on

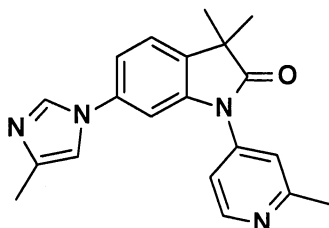
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 18a-c bằng cách sử dụng 4-xyclopropyl imidazol (được điều chế theo Chen, Y., WO2010096395) trong bước 18b và thu được (58%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z): 267,9 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 6-(4-Xyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on (Ví dụ 21)

Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 6-(4-xyclopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-indol-2-on và 2-metyl-pyridin-4-boronic tương tự với hợp chất ở Ví dụ 18d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z): 358,9 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 22

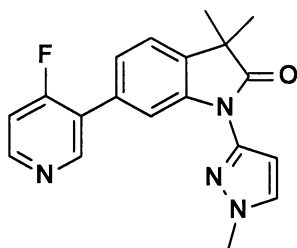
3,3-dimetyl-6-(4-metylimidazol-1-yl)-1-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on



Ví dụ 22 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 18d bằng cách sử dụng axit 2-metylpyridin-4-boronic để tạo ra hợp chất ở đề mục này (22%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 332,9 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 23

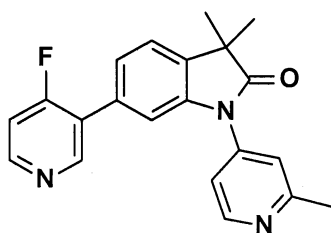
6-(4-flopyridin -3-yl)-3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on



Ví dụ 23 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 14b bằng cách sử dụng 3-iodo-1-metyl-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (74%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS (m/z): 337,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 24

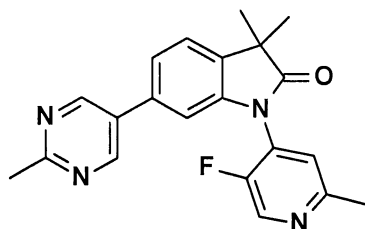
6-(4-flopyridin -3-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyridin-4-yl)indolin-2-on



Ví dụ 24 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 14b bằng cách sử dụng 4-bromo-2-metylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (37%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. MS (m/z): 348,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 25

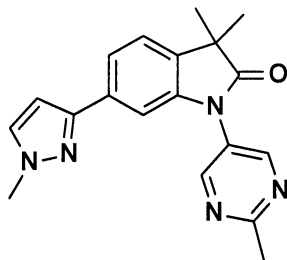
1-(5-flo-2-metylpyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 25 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-bromo-5-flo-2-metylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (21%) dưới dạng dầu không màu. MS (m/z): 363,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 26

3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on  
on



a) 3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on

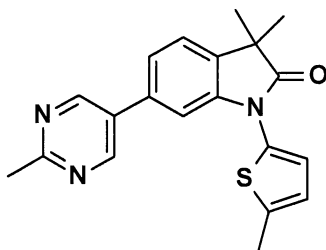
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1c bằng cách sử dụng 3,3-dimethyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on từ ví dụ 1b và 3-iodo-1-methyl-1H-pyrazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (26%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 242,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 26)

Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 5-bromo-2-methylpyrimidin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (59%) dưới dạng dầu không màu. MS (m/z): 334,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 27

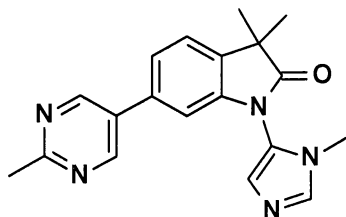
3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(5-methylthiophen-2-yl)indolin-2-on



Ví dụ 27 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-iodo-5-methylthiophen để tạo ra hợp chất ở đề mục này (38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 350,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 28

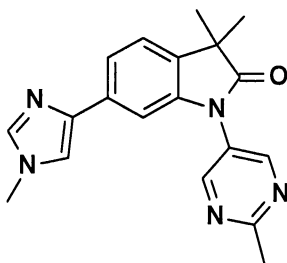
3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 28 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 5-bromo-1-methyl-1H-imidazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (18%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z): 334,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 29

3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



a) 3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on

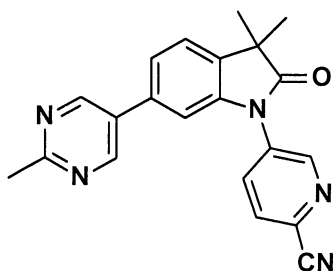
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1c bằng cách sử dụng 3,3-dimethyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on từ ví dụ 1b và 4-Iodo-1-methyl-1H-imidazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (16%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/z): 242,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (Ví dụ 29)

Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on và 5-bromo-2-methylpyrimidin tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (34%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 334,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 30

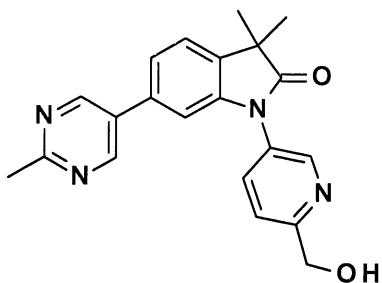
## 5-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)picolinonitril



Ví dụ 30 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 5-bromopicolinonitril để tạo ra hợp chất ở đề mục này (66%) dưới dạng bột màu trắng. MS (m/z): 356,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 31

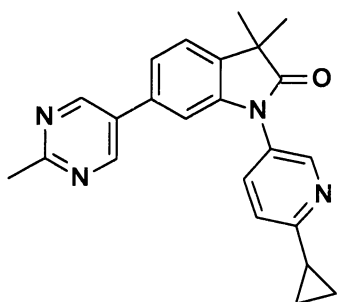
## 1-(6-(Hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 31 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng (5-bromopyridin-2-yl)metanol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (55%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 361,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 32

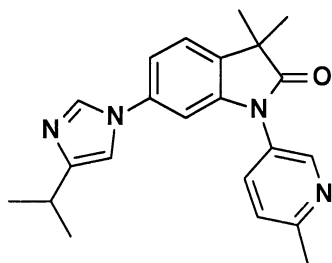
## 1-(6-Xyclopropylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 32 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 5-bromo-2-xyclopropylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (26%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 371,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

### Ví dụ 33

6-(4-Isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on



a) 6-(4-Isopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-indol-2-on

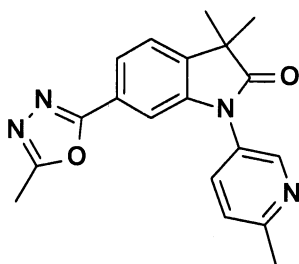
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 18a-c bằng cách sử dụng 4-isopropyl imidazol (được điều chế theo Dolby et al., US20050101785) trong bước 18b và thu được (67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 269,9 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 6-(4-Isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on  
(Ví dụ 33)

Ví dụ 33 được điều chế từ 6-(4-isopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-indol-2-on và axit 2-metyl-pyridin-4-boronic tương tự với hợp chất ở Ví dụ 18d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (25%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z): 360,8 [(M+H)<sup>+</sup>].

### Ví dụ 34

3,3-dimetyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on



a) Metyl este của axit 3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-carboxylic

Dung dịch của 6-bromo-3,3-dimethyl-1,3-dihydroindol-2-on (5,00 g), DIPEA (26,9) và DMF (5 ml) trong metanol (40 ml) được làm sạch bằng argon, sau đó bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (1,20 g) và việc khuấy được tiếp tục trong nồi hấp ở áp suất 150 psi CO ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien, EtOAc trong n-heptan 30%) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (3,0 g, 66%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/z): 220,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Axit 3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-carboxylic

Bổ sung LiOH (11,5 g) và nước (10 ml) vào dung dịch của metyl este của axit 3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-carboxylic (6,00 g) trong THF (60 ml) và việc khuấy được tiếp tục ở 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi, phần cặn này được hòa tan trong nước đá lạnh, độ pH được điều chỉnh đến 5-6 bằng cách sử dụng axit clohydric chứa nước (6 N, 40 ml), huyền phù này được lọc và phần cặn được làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục này (3,50 g, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 204,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

c) N'-axetyl-hydrazit của axit 3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-carboxylic

Bổ sung HOBt (1,58 g), EDCI (2,20 g) và DIPEA (4,3 ml) vào dung dịch của axit 3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-carboxylic (2,00 g) và hydrazit của axit axetic (0,81 g) trong DMF khô (5 ml) và việc khuấy được tiếp tục ở 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi để tạo ra hợp chất thô ở đề mục này (2,20 g, 82%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 262,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

d) 3,3-dimethyl-6-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1,3-dihydroindol-2-on

Bổ sung tosyl clorua (1,50 g) và trietylamin (2,2 ml) vào dung dịch N'-axetyl-hydrazit của axit 3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-carboxylic thô (43) (1,40 g) trong DMF (5 ml) và axetonitril (10 ml) và việc khuấy được tiếp tục ở 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh

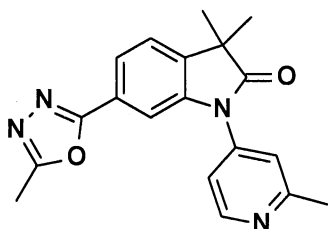
chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien, EtOAc trong n-heptan 30%) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,50 g, 38%). MS (m/z): 244,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

e) 3,3-dimetyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on (Ví dụ 34)

Hợp chất ở đề mục này được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1,3-dihydroindol-2-on và 5-bromo-2-metyl-pyridin tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (29%). MS (m/z): 335,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 35

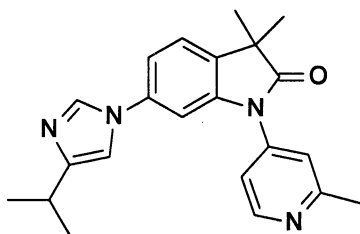
3,3-dimetyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on



Ví dụ 35 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1,3-dihydroindol-2-on từ ví dụ 34d và 4-bromo-2-metyl-pyridin tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 335,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 36

6-(4-Isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on

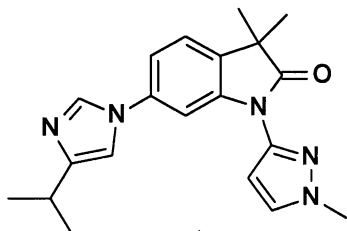


Hỗn hợp của 6-(4-isopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-indol-2-on (150 mg) từ ví dụ 33a, 4-bromo-2-metyl-pyridin (116 mg) và kali cacbonat (169 mg) trong axetonitril (10 ml) được làm sạch bằng argon, sau đó bổ sung CuI (10 mg) và N,N'-dimetyletylendiamin (16 mg) và việc khuấy được tiếp tục ở 110°C trong 5 giờ.

Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (24%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z): 361,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 37

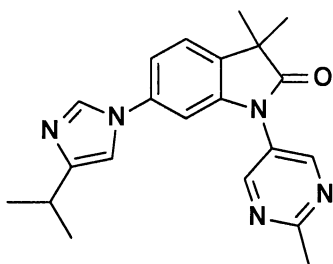
6-(4-Isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methylpyrazol-3-yl)indolin-2-on



Ví dụ 37 được điều chế từ 6-(4-isopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on từ ví dụ 33a và 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 36 để tạo ra hợp chất ở đề mục này (31%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 349,8 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 38

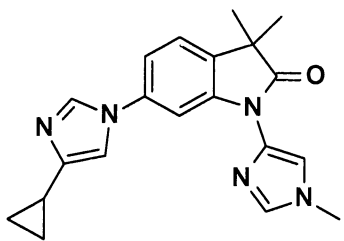
6-(4-Isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 38 được điều chế từ 6-(4-isopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on từ ví dụ 33a và 5-bromo-2-metyl-pyrimidin tương tự với hợp chất ở Ví dụ 36 để tạo ra hợp chất ở đề mục này (31%) (29%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 361,9 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 39

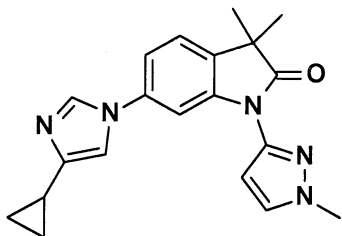
6-(4-Xyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-metylimidazol-4-yl)indolin-2-on



Ví dụ 39 được điều chế từ 6-(4-xyclopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-indol-2-on từ ví dụ 21a và 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 36 để tạo ra hợp chất ở đề mục này (31%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 347,9 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 40

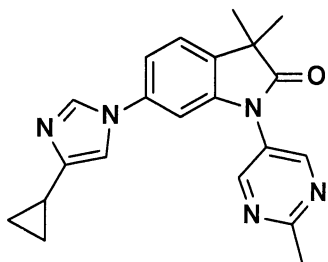
6-(4-Xyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(1-metylpyrazol-3-yl)indolin-2-on



Ví dụ 40 được điều chế từ 6-(4-xyclopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-indol-2-on từ ví dụ 21a và 3-bromo-1-metyl-pyrazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 36 để tạo ra hợp chất ở đề mục này (33%) dưới dạng chất rắn màu xám. MS (m/z): 347,8 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 41

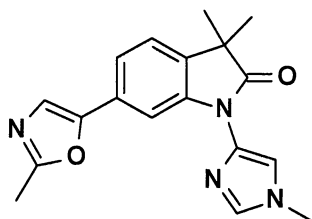
6-(4-Xyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 41 được điều chế từ 6-(4-cyclopropyl-imidazol-1-yl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-indol-2-on từ ví dụ 21a và 5-bromo-2-metyl-pyrimidin tương tự với hợp chất ở Ví dụ 36 để tạo ra hợp chất ở đề mục này (28%) dưới dạng chất bán rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 359,9 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 42

3,3-dimetyl-1-(1-metylimidazol-4-yl)-6-(2-metyloxazol-5-yl)indolin-2-on



a) 1-(4-Metoxyl-benzyl)-3,3-dimetyl-6-(2-metyl-oxazol-5-yl)-1,3-dihydro-indol-2-on

Huyền phù của 6-bromo-1-(4-metoxylbenzyl)-3,3-dimetyl-1,3-dihydro-indol-2-on (1,00 g), 2 metyloxazol (0,50 g) và kali cacbonat (1,15 g) trong 1,4-dioxan (10 ml) được làm sạch bằng argon, sau đó bổ sung paladi diacetat (31 mg) và 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (10 mg) và việc khuấy được tiếp tục ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien, EtOAc trong n-heptan 0-50%) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,45 g, 45%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. MS (m/z): 363,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 3,3-dimetyl-6-(2-metyl-oxazol-5-yl)-1,3-dihydro-indol-2-on

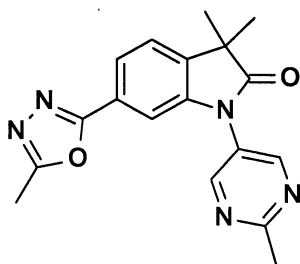
Dung dịch của 1-(4-metoxyl-benzyl)-3,3-dimetyl-6-(2-metyl-oxazol-5-yl)-1,3-dihydro-indol-2-on (450 mg) trong TFA (20 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 72 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, EtOAc/n-heptan, 4:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (200 mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 243,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

c) 3,3-dimetyl-1-(1-metylimidazol-4-yl)-6-(2-metyloxazol-5-yl)indolin-2-on  
(Ví dụ 42)

Ví dụ 42 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(2-metyl-oxazol-5-yl)-1,3-dihydro-indol-2-on và 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (30%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z): 323,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 43

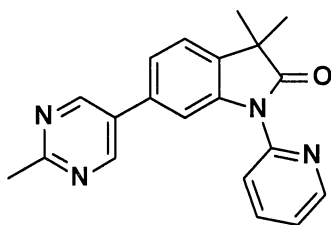
3,3-dimetyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 43 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1,3-dihydroindol-2-on từ ví dụ 34d và 5-bromo-2-metyl-pyrimidin tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (40%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 336,6 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 44

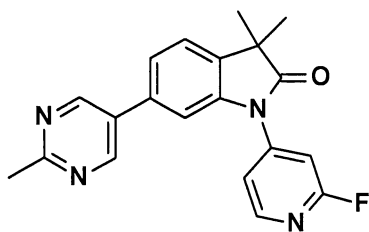
3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridin-2-yl)indolin-2-on



Ví dụ 44 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-iodopyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 331,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 45

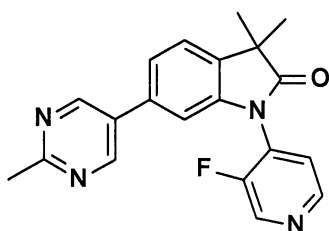
1-(2-flopyridin -4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 45 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-flo-4-iodopyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (70%) dưới dạng bột màu trắng. MS (m/z): 349,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 46

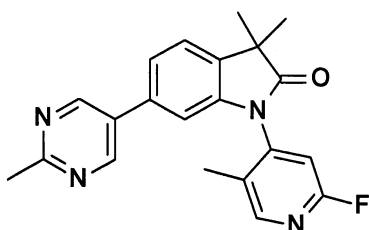
1-(3-flopyridin -4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 46 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 3-Flo-4-iodopyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (23%) dưới dạng bột màu trắng. MS (m/z): 349,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 47

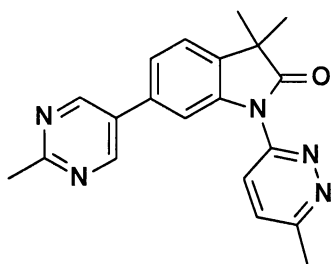
1-(2-Flo-5-metylpyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 47 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-Flo-4-iodo-5-metylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (6%) dưới dạng bột màu trắng. MS (m/z): 363,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 48

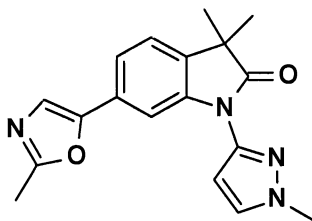
3,3-dimethyl-1-(6-methylpyridazin-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 48 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 3-iodo-6-methylpyridazin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (67%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 49

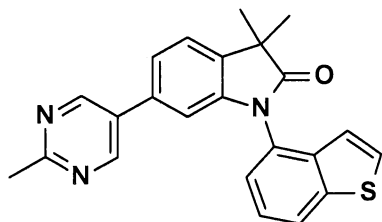
3,3-dimethyl-6-(2-metyloxazol-5-yl)-1-(1-metylpirazol-3-yl)indolin-2-on



Ví dụ 49 được điều chế từ 3,3-dimethyl-6-(2-metyl-oxazol-5-yl)-1,3-dihydro-indol-2-on và 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (22%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 323,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ví dụ 50

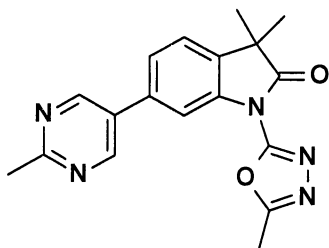
1-(Benzo[b]thiophen-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 50 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-bromobenzo[b]thiophen để tạo ra hợp chất ở đề mục này (5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 386,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 51

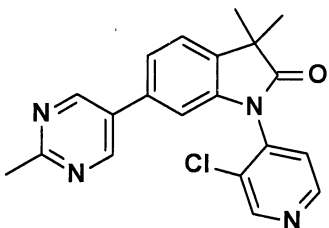
3,3-dimethyl-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 51 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-5-methyl-1,3,4-oxadiazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 336,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 52

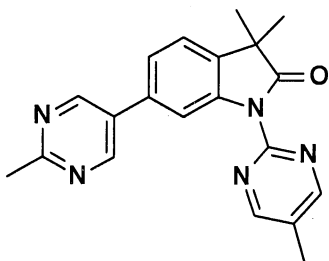
1-(3-Clopyridin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 52 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clopyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (21%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 365,1/367,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 53

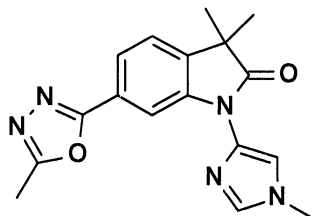
3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 53 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-5-methylpyrimidin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 54

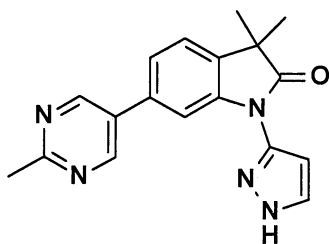
3,3-dimetyl-1-(1-metylimidazol-4-yl)-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)indolin-2-on



Ví dụ 54 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1,3-dihydroindol-2-on từ ví dụ 34d và 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d để tạo ra hợp chất ở đề mục này (25%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 324,0 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 55

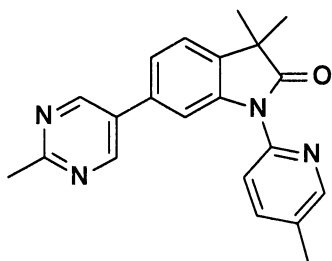
3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on



Ví dụ 55 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng tert-butyl 3-iodo-1H-pyrazol-1-carboxylat để tạo ra hợp chất ở đề mục này (41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Trong điều kiện phản ứng nhóm Boc được phân tách. MS (m/z): 320,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 56

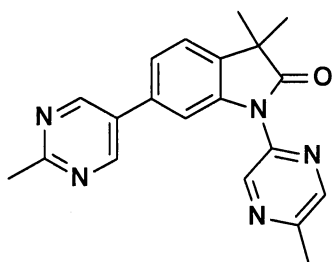
3,3-dimetyl-1-(5-metylpyridin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 56 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-5-methylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 345,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 57

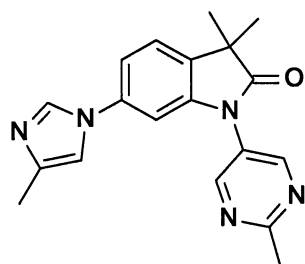
3,3-dimetyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 57 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-5-methylpyrazin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (35%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 58

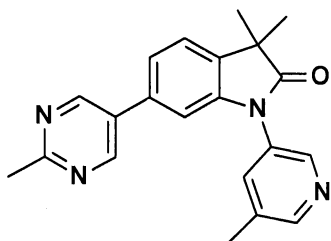
3,3-dimetyl-6-(4-metylimidazol-1-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 58 được điều chế từ 3,3-dimetyl-6-(4-metyl-imidazol-1-yl)-1,3-dihydroindol-2-on từ ví dụ 18c và 5-bromo-2-metyl-pyrimidin tương tự với hợp chất ở Ví dụ 36 để tạo ra hợp chất ở đề mục này (31%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 333,8 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 59

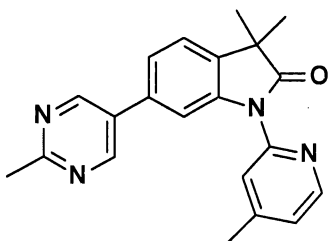
3,3-dimetyl-1-(5-metylpyridin-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 59 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 3-bromo-5-metyl-pyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 345,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 60

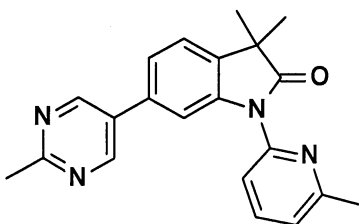
3,3-dimetyl-1-(4-metylpyridin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 60 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-4-metyl-pyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 345,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 61

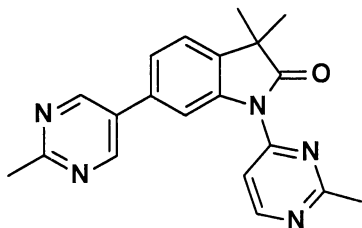
3,3-dimetyl-1-(6-metylpyridin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 61 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-6-metyl-pyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 345,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 62

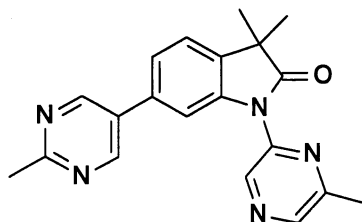
3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 62 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-clo-2-metyl-pyrimidin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 63

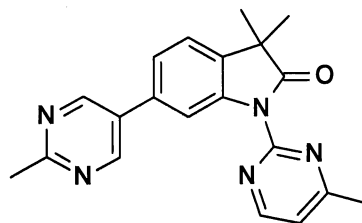
3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 63 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-6-methylpyrazin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 64

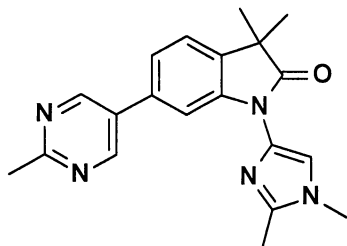
3,3-dimethyl-1-(4-methylpyrimidin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 64 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-4-methylpyrimidin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 65

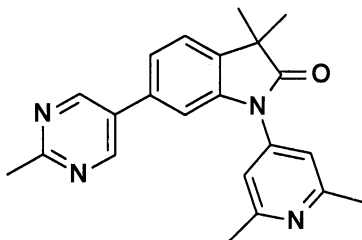
1-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 65 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-bromo-1,2-dimetyl-1H-imidazol để tạo ra hợp chất ở đề mục này (8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 348,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 66

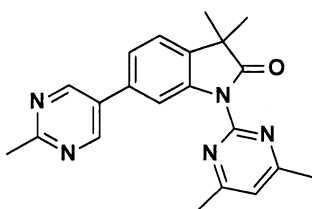
1-(2,6-dimetylpyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 66 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-bromo-2,6-dimetylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (52%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 359,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Ví dụ 67

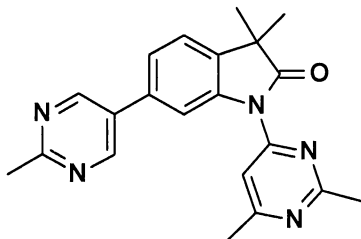
1-(4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 67 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-4,6-dimethylpyrimidin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 360,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 68

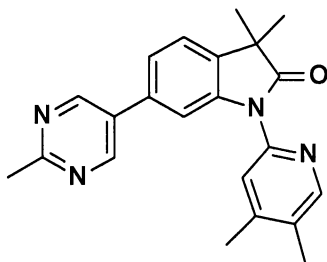
1-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 68 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 4-bromo-2,6-dimethylpyrimidin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 360,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 69

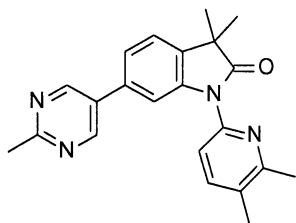
1-(4,5-dimethylpyridin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Ví dụ 69 được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1d bằng cách sử dụng 2-bromo-4,5-dimethylpyridin để tạo ra hợp chất ở đề mục này (50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 359,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ví dụ 70

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



a) 6-Bromo-3,3-dimethyl-indolin-2-on (CAS [158326-84-2])

Bổ sung từng phần 6-bromoindolin-2-on (5,0 g, CAS [99365-40-9]), tiếp theo là phức chất đồng (I) bromua-dimetylsulfua (470 mg) vào huyền phù của kali tert-butyilat (12,8 g) trong tetrahydrofuran khô (80 ml) ở 0°C. Bổ sung từng giọt metyl iodua (6,82 g) trong 45 phút, giữ nhiệt độ bên trong dưới 8°C, hỗn hợp này được làm ấm đến 22°C và việc khuấy được tiếp tục trong 16 giờ. Hỗn hợp này được dừng ở nhiệt độ 0°C bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa và được pha loãng bằng tert-butylmetylete và nước. Lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat/ n-heptan, 1:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (5,17 g) dưới dạng chất rắn màu nâu (5,17 g, 91%). MS (m/z): 240,4/ 242,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

Huyền phù của 6-bromo-3,3-dimethyl-indolin-2-on (1,00 g), bis(pinacolato)dibor (1,60 g), kali axetat (0,83 g) trong dimetylsulfoxit (14 ml) được làm sạch bằng argon, sau đó được xử lý bằng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (152 mg) và việc khuấy được tiếp tục ở 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của axit clohydric chứa nước (0,1 M) và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien, 0% đến 80% etyl axetat trong n-heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,92 g, 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (m/z): 288,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

c) 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Huyền phù của 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (200 mg) và 5-bromo-2-metylpyrimidin (181 mg) trong 1,4-dioxan (2 ml) và natri cacbonat chứa nước (2 M) được làm sạch bằng argon, sau đó bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (26 mg) và việc khuấy được tiếp tục ở 115°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien, 0% đến 10% metanol trong diclometan) để tạo

ra hợp chất ở đề mục này (148 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/z): 254,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

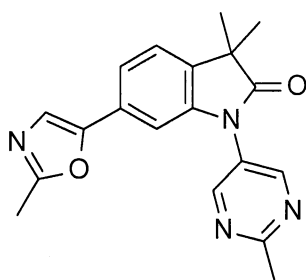
d) 1-(5,6-dimethylpyridin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Huyền phù được khử khí của 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100 mg, 395  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00) và 6-bromo-2,3-dimethylpyridin (88,1 mg, 474  $\mu$ mol, đương lượng: 1,20), kali cacbonat (120 mg, 869  $\mu$ mol, đương lượng: 2,20), đồng(I) iodua (7,52 mg, 39,5  $\mu$ mol, đương lượng: 0,10), N,N'-dimetyletylenđiamin (6,96 mg, 8,5  $\mu$ l, 79,0  $\mu$ mol, đương lượng: 0,20) và axetonitril (2 ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong 18 giờ.

Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước (10 mL) và diclometan (10 mL), sau đó lớp chứa nước được chiết bằng diclometan, các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (73mg, 52%). MS (m/z) = 359,2 [M + H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 71

3,3-dimetyl-6-(2-metyloxazol-5-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



a) 6-bromo-1-(4-metoxylbenzyl)-3,3-dimetylindolin-2-on

Bổ sung xesi cacbonat (4,07 g, 12,5 mmol, đương lượng: 1,00) vào dung dịch của 6-bromo-3,3-dimetylindolin-2-on (3 g, 12,5 mmol, đương lượng: 1,00, CAS [158326-84-2], ví dụ 70 bước a) và 1-(clometyl)-4-metoxylbenzen (1,96 g, 1,69 ml, 12,5 mmol, đương lượng: 1,00) trong dimetylformamit (90 ml) ở 22°C. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C và được khuấy trong 6 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa nước và etyl axetat sau đó được chiết bằng etyl axetat (2 x 150 ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa

bằng nước, được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu đỏ nhạt (3,98g, 88%). MS (m/z) = 360,1/362,1 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 1-(4-metoxymethyl)-3,3-dimethyl-6-(oxazol-5-yl)indolin-2-on

Hỗn hợp được khử khí của 6-bromo-1-(4-metoxymethyl)-3,3-dimethylindolin-2-on (720 mg, 2 mmol, đương lượng: 1,00, ví dụ 71 bước a), paladi (II) axetat (22,5 mg, 100  $\mu$ mol, đương lượng: 0,05), 2-di-tert-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-tri-iso-propylbiphenyl (96,1 mg, 200  $\mu$ mol, đương lượng: 0,1), axit pivalic (81,7 mg, 92,8  $\mu$ l, 800  $\mu$ mol, đương lượng: 0,4), kali cacbonat (829 mg, 6,00 mmol, đương lượng: 3), dimethylacetamid (7,5 ml) và oxazol (276 mg, 4,00 mmol, đương lượng: 2) được gia nhiệt trong bể dầu đến 115°C trong 15 giờ. Sau khi làm nguội xuống 22°C, hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (500mg, 72%). MS (m/z) = 349,2 [M + H]<sup>+</sup>.

c) 1-(4-metoxymethyl)-3,3-dimethyl-6-(2-methyloxazol-5-yl)indolin-2-on

Bổ sung dung dịch của phức chất boran tetrahydrofuran trong tetrahydrofuran (1M, 689  $\mu$ l, 689  $\mu$ mol, đương lượng: 1,2) vào dung dịch của 1-(4-metoxymethyl)-3,3-dimethyl-6-(oxazol-5-yl)indolin-2-on (200 mg, 574  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00, ví dụ 71 bước b) trong tetrahydrofuran (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dung dịch này được làm lạnh xuống -78°C và bổ sung dung dịch của n-butyllithi trong hexan (1,6M, 431  $\mu$ l, 689  $\mu$ mol, đương lượng: 1,2). Sau 15 phút ở nhiệt độ -78°C, bổ sung iodometan (97,8 mg, 43,0  $\mu$ l, 689  $\mu$ mol, đương lượng: 1,2) và hỗn hợp này được làm ấm đến -20°C và khuấy ở đây trong 4 giờ. Sau đó, bổ sung dung dịch của axit axetic trong etanol (5% thể tích/thể tích, 10,3 g, 9,86 ml, 8,61 mmol, đương lượng: 15) hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của dung dịch natri hydrocacbonat chứa nước bão hòa và diethylete, sau đó được chiết bằng ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (36mg, 17%). MS (m/z) = 363,2 [M + H]<sup>+</sup>.

d) 3,3-dimethyl-6-(2-methyloxazol-5-yl)indolin-2-on

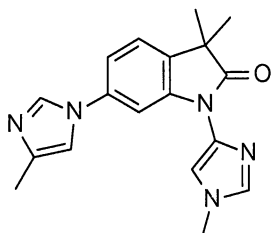
Dung dịch của 1-(4-metoxymethyl)-3,3-dimethyl-6-(2-metyloxazol-5-yl)indolin-2-on (35 mg, 96,6  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00, ví dụ 71 bước c) được hòa tan trong axit trifloaxetic (661 mg, 446  $\mu$ l, 5,79 mmol, đương lượng: 60) và hỗn hợp phản ứng này được phản ứng trong vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn màu xanh lá cây được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (15,9mg, 68%). MS (m/z) = 243,1 [M + H]<sup>+</sup>.

e) 3,3-dimethyl-6-(2-metyloxazol-5-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimethyl-6-(2-metyloxazol-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 71 bước d) và 5-bromo-2-metyl-pyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 29%. MS (m/z)= 335,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 72

3,3-dimethyl-6-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)indolin-2-on



a) 3,3-dimethyl-6-(4-metylimidazol-1-yl)indolin-2-on

Trong ống được gắn kín, hỗn hợp được khử khí của 6-bromo-3,3-dimethylindolin-2-on (150 mg, 625  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00, CAS [158326-84-2], ví dụ 70 bước a), 4-metyl-1H-imidazol (256 mg, 3,12 mmol, đương lượng: 5,0), kali cacbonat (90,7 mg, 656  $\mu$ mol, đương lượng: 1,05) và 2-axetylcyclohexanon (21,9 mg, 20,3  $\mu$ l, 156  $\mu$ mol, đương lượng: 0,25) trong N-metylpyrrolidon (1,2 ml) và đồng(I) clorua (6,18 mg, 62,5  $\mu$ mol, đương lượng: 0,1) được khuấy ở 130°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa hỗn hợp của dung dịch natri hydrocacbonat chứa nước bão hòa và etyl axetat, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô, được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên

silicagel, sau đó là HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (39mg, 26%).

$$MS (m/z) = 242,2 [M + H]^+.$$

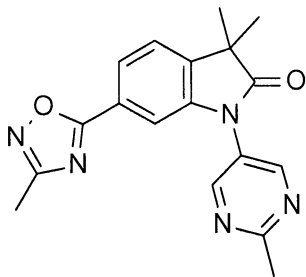
b) 3,3-dimetyl-6-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)indolin-2-on (ví dụ 72 bước a) và 4-bromo-1-metyl-1H-imidazol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 33%.

$$MS (m/z) = 322,2 [M + H]^+.$$

Ví dụ 73

3,3-dimetyl-6-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



a) metyl 3,3-dimetyl-2-oxo-indolin-6-carboxylat

Bổ sung từng phần huyền phù của NaH trong dầu khoáng (60% khối lượng/khối lượng, 2,54 g, 63,4 mmol, đương lượng: 2) vào dung dịch màu vàng của metyl 2-oxoindolin-6-carboxylat (6,24 g, 31,7 mmol, đương lượng: 1) và metyl iodua (9,08 g, 4 ml, 64 mmol, đương lượng: 2,02) trong dimetylformamit khô (90,5 ml) trong hơn 1,5 giờ trong khi không chế tỏa nhiệt bằng bể nước. Hỗn hợp phản ứng này được rót cẩn thận lên trên hỗn hợp được làm lạnh bằng đá chứa ~11 g natri hydrocacbonat, nước (150 mL) và etyl axetat (150 mL). Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không.

Phần cặn được nghiền bằng heptan/ etyl axetat 1:1 và chất kết tủa được lọc và được rửa bằng heptan/ etyl axetat 1:1. Chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (5,026 g, 72%).

MS (m/z) = 218,1 [M + H]<sup>+</sup>.

b) Axit 3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-carboxylic

Bổ sung lithi hydroxit (11,5 g, 273,9 mmol) và nước (10 ml) vào dung dịch của methyl 3,3-dimetyl-2-oxo-indolin-6-carboxylat (6,0 g, 27,4 mmol, ví dụ 73 bước a) trong tetrahydrofuran (60 ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại bỏ trong chân không. Bổ sung nước đá (100 ml) vào hỗn hợp phản ứng này và độ pH của hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến 5-6 bằng cách bổ sung axit clohydric (6 N, 40 ml). Chất kết tủa màu trắng được tạo thành, chất này được lọc và được rửa bằng nước (2 x 25 ml) sau đó làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,5 g, 62%) dưới dạng chất rắn màu nâu sẫm.

MS (m/z): 204,1 (M-H)<sup>-</sup>.

c) N-[(E)-N-hydroxy-C-metyl-carbonimitoyl]-3,3-dimetyl-2-oxo-indolin-6-carboxamid

Bổ sung 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit (3,45 g, 10,976 mmol) và triethylamin (3,0 ml, 21,9 mmol) vào dung dịch của axit 3,3-dimetyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-carboxylic (1,5 g, 7,317 mmol, ví dụ 73 bước b) và N-hydroxy-axetamidin (0,54 g, 7,317 mmol) trong THF khô (10 ml) và dimethylformamid (1 ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 25°C trong khoảng thời gian 18 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,5g, 78%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh thể thêm.

MS (m/z) = 262,2 [M + H]<sup>+</sup>.

d) 3,3-dimetyl-6-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1,3-dihydro-indol-2-on

Dung dịch của N-[(E)-N-hydroxy-C-metyl-carbonimitoyl]-3,3-dimetyl-2-oxo-indolin-6-carboxamid (1,5g, 5,74mmol, ví dụ 73 bước c) trong dioxan (25 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không

và được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (300mg, 21%).

MS (m/z) = 242,2 [M - H]<sup>-</sup>.

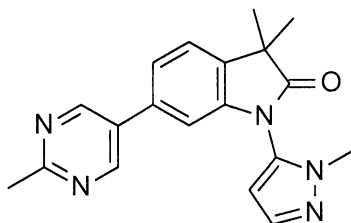
e) 3,3-dimethyl-6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimethyl-6-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1,3-dihydro-indol-2-on (ví dụ 73 bước d) và 5-bromo-2-methyl-pyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 24%.

MS (m/z) = 336,0 [M + H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 74

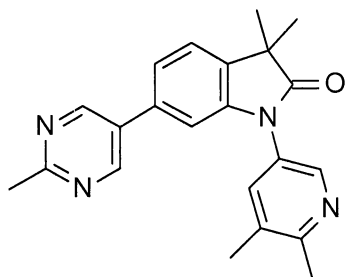
3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-iodo-1-methyl-1H-pyrazol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu nâu nhạt. Hiệu suất: 9%. MS (m/z)= 334,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 75

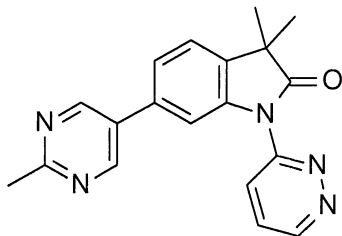
1-(5,6-dimethylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-bromo-2,3-dimethylpyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 52%. MS (m/z) = 359,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 76

3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridazin-3-yl)indolin-2-on

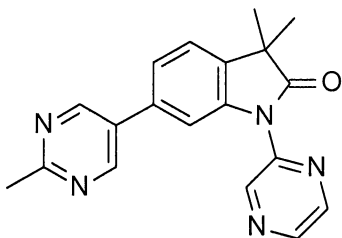


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-bromopyridazin (CAS [88491-61-6] làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 71%.

MS (m/z) = 332,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 77

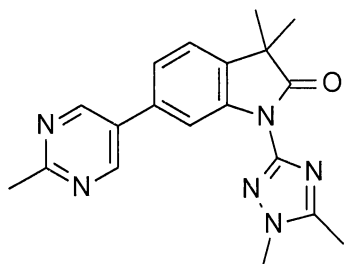
3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrazin-2-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2-iodopyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 55%. MS (m/z) = 332,3 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 78

1-(1,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

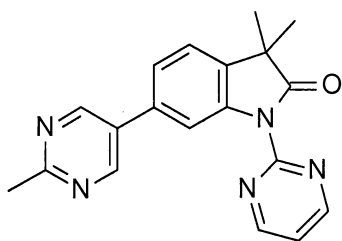


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-bromo-1,5-dimetyl-1H-1,2,4-triazol (CAS [56616-93-4]) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 65%.

MS (m/z)= 349,2 (M+H)<sup>+</sup>

Ví dụ 79

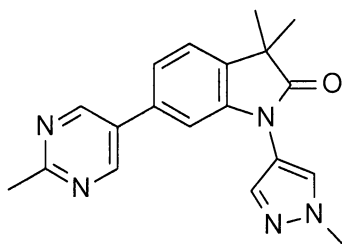
3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrimidin-2-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2-bromopyrimidin (CAS [4595-60-2]) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 32%. MS (m/z)= 332,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 80

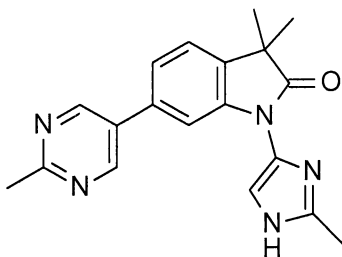
3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol (CAS [15803-02-8]) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 30%. MS (m/z)= 334,2 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 81

3,3-dimetyl-1-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



#### a) 2-[(4-iodo-2-metyl-imidazol-1-yl)methoxy]etyl-trimetyl-silan

Trong bình ba cổ dung tích 50ml được lắp thanh khuấy từ, vách ngăn, nhiệt kế và bình cầu argon đã hòa tan 3,34 g 4,5-diiodo-2-metyl imidazol ([73746-44-8]) trong 30 ml tetrahydrofuran khô. Bổ sung từng giọt 6,9 ml (1,10 đương lượng) butyl lithi 1,6 M/ hexan vào dung dịch này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -75°C đến -65°C. Nhờ bổ sung ban đầu butyl lithi, dung dịch này chuyển thành huyền phù màu trắng sữa, nhờ bổ sung tiếp butyl lithi, dung dịch này trở thành dung dịch màu vàng. Phản ứng này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ -75°C, và sau đó bổ sung từng giọt 1,85 ml (1,75 g, 11,0 mmol, 1,05 đương lượng) 2-(trimetylsilyl)-etoxymetylclorua ở nhiệt độ -75°C. Phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được làm lạnh xuống nhiệt độ -75°C và bổ sung từng giọt 6,2 ml (1,00 đương lượng) butyl lithi 1,6 M/hexan, duy trì nhiệt độ dưới -65°C. Sau 30 phút ở -75°C, bổ sung từng giọt 2 ml (5,0 đương lượng) metanol ở nhiệt độ -75°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ -75°C. Bổ sung dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (3 mL) và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng sau đó được phân bố giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat, sau đó được làm khô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn (1,27g, 37%).

b) 3,3-dimethyl-1-(2-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 4-iodo-2-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol (ví dụ 81 bước a) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 91%. MS (m/z) = 464,3 (M+H)<sup>+</sup>.

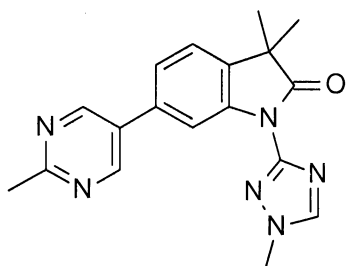
c) 3,3-dimethyl-1-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Bổ sung axit trifloaxetic (1,61 g, 1,09 ml, 14,1 mmol, đương lượng: 40) vào dung dịch của 3,3-dimethyl-1-(2-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (164 mg, 354  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00) trong diclometan (3 mL) và etanol (244 mg, 310  $\mu$ l, 5,31 mmol, đương lượng: 15). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 22°C trong 20 giờ. Bổ sung etanol (3 ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 70°C trong 20 giờ, làm bay hơi diclometan. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn này được phân bố giữa hỗn hợp của dung dịch natri cacbonat chứa nước bão hòa và etyl axetat. Lớp chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô và được làm bay hơi.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (53 mg, 45%). MS (m/z) = 334,2 [M + H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 82

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

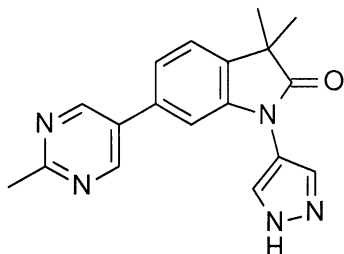


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-

bromo-1-metyl-1H-1,2,4-triazol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 80%. MS (m/z) = 335,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 83

#### 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)indolin-2-on



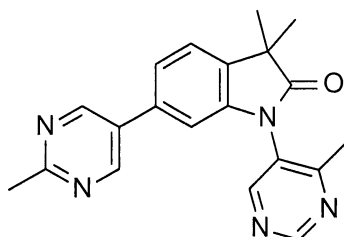
Huyền phù của 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100 mg, 395  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00, xem Ví dụ 70 bước c) và tert-butyl 4-iodo-1H-pyrazol-1-carboxylat (139 mg, 474  $\mu$ mol, đương lượng: 1,20) được trộn trong axetonitril (2 ml). Bổ sung kali cacbonat (120 mg, 869  $\mu$ mol, đương lượng: 2,20) tiếp theo là đồng(I) iodua (7,52 mg, 39,5  $\mu$ mol, đương lượng: 0,10) và N,N'-dimetyletylendiamin (6,96 mg, 8,5  $\mu$ l, 79,0  $\mu$ mol, đương lượng: 0,20) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong 20 giờ trong bể dầu và sau đó đến 160°C trong 2 giờ trong vi sóng

Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước và diclometan, lớp chứa nước được chiết ba lần bằng diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô và được làm bay hơi.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng bột không màu (16mg, 13%). MS (m/z) = 320,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 84

#### 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(4-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

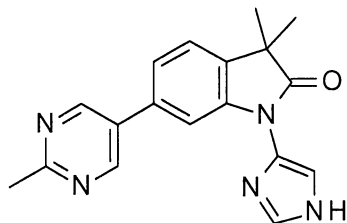


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-iodo-

4-methylpyrimidin (CAS [91749-26-7]) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 11%. MS (m/z) = 346,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 85

##### 1-(1H-imidazol-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



##### a) tert-butyl 4-bromo-1H-imidazol-1-carboxylat

4-bromo-1H-imidazol (2,59 g, 17,6 mmol, đương lượng: 1,00) và di-tert-butyl dicacbonat (4,04 g, 4,3 ml, 18,5 mmol, đương lượng: 1,05) được kết hợp với tetrahydrofuran (19 ml). Bổ sung dimethylaminopyridin (43,1 mg, 352  $\mu$ mol, đương lượng: 0,02) và phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không. Phần cặn được hấp phụ trong etyl axetat và được rửa bằng dung dịch hydro clorua 1M, nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4,2 g, 95%).

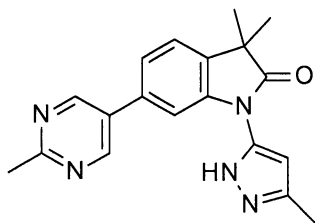
##### b) 1-(1H-imidazol-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và tert-butyl 4-bromo-1H-imidazol-1-carboxylat (ví dụ 85 bước a) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 12%.

MS (m/z) = 320,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 86

3,3-dimethyl-1-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on; hydroclorua



a) 3,3-dimetyl-1-(3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-iodo-3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol làm các nguyên liệu ban đầu. Dầu màu trắng nhạt. Hiệu suất: 33%.

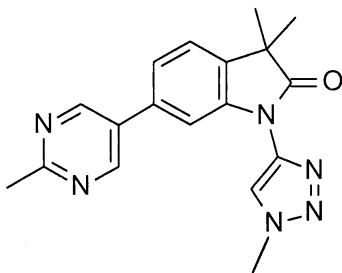
MS (m/z) = 418,3 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 3,3-dimetyl-1-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on hydroclorua

Bổ sung hydro clorua trong dioxan (4 M) (329  $\mu$ l, 1,32 mmol, đương lượng: 10) vào dung dịch màu vàng nhạt của 3,3-dimetyl-1-(3-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (55 mg, 132  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00) trong diclometan (1 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 22°C trong 4 giờ. Dung môi được cô trong chân không và phần cặn được kết tinh trong etyl axetat (5ml) để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (18 mg, 35%). MS (m/z) = 334,2 [M + H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 87

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



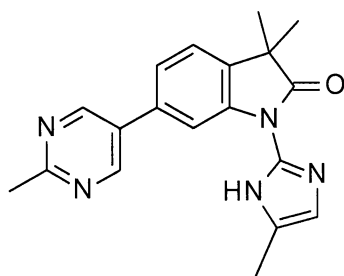
Trong ống vi sóng, bổ sung axetonitril (3 ml) vào hỗn hợp của 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100 mg, 395  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 1,00, xem Ví dụ 70 bước c) và 4-bromo-1-metyl-1H-1,2,3-triazol (76,7 mg, 474  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 1,2). Dung môi này được khử khí bằng cách sục nitơ qua huyền phù này trong 10 phút. Sau đó bổ sung N,N'-dimethyletylendiamin (6,96 mg, 8,5  $\mu\text{l}$ , 79,0  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 0,2), tiếp theo là kali cacbonat (136 mg, 987  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 2,5) và đồng (I) iodua (7,52 mg, 39,5  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 0,1) ở 22°C. Ống này được tạo môi trường trơ, được gắn kín và hỗn hợp này được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 170°C trong 30 phút.

Hỗn hợp này được xử lý bằng 2 ml nước và được chiết bằng etyl axetat (2 x 2 ml). Các lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô trong chân không.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (8 mg, 6%). MS ( $m/z$ ) = 335,2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 88

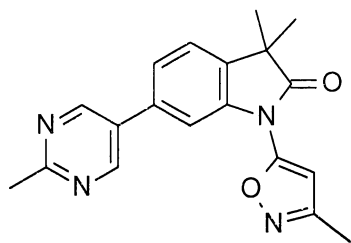
3,3-dimetyl-1-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 87, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và tert-butyl 2-bromo-4-metyl-1H-imidazol-1-carboxylat làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 6%. MS ( $m/z$ ) = 334,2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 89

3,3-dimetyl-1-(3-methylisoxazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

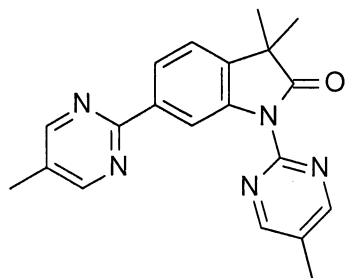


Bổ sung dioxan (1 ml) vào hỗn hợp của 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100 mg, 395  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 1,00, xem Ví dụ 70 bước c), 5-iodo-3-metylisoxazol (99,0 mg, 474  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 1,2) và xesi cacbonat (322 mg, 987  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 2,5). Dung môi này được khử khí bằng cách sục nitơ qua huyền phù này trong 10 phút. Sau đó bổ sung 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (9,41 mg, 19,7  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 0,05), tiếp theo là bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3,62 mg, 3,95  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 0,01) ở 22°C. Ống này được tạo môi trường trơ, được gắn kín và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng 2 ml nước và được chiết bằng etyl axetat (3 x 2 ml). Các lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô trong chân không.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5 mg, 3%). MS ( $m/z$ ) = 335,2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 90

##### 3,3-dimetyl-1,6-bis(5-metylpyrimidin-2-yl)indolin-2-on



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

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước b) và 2-bromo-5-metylpyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 43%. MS ( $m/z$ ) = 254,2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

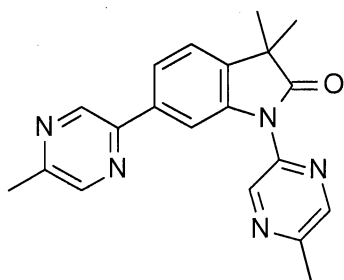
## b) 3,3-dimethyl-1,6-bis(5-methylpyrimidin-2-yl)indolin-2-on

Trong ống được gắn kín, argon được sục qua huyền phù của 3,3-dimethyl-6-(5-methylpyrimidin-2-yl)indolin-2-on (80 mg, 316  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 1,00) và 2-bromo-5-methylpyrimidin (65,6 mg, 379  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 1,20) trong axetonitril (2,5 ml) trong 5 phút. Bổ sung kali cacbonat (96,0 mg, 695  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 2,20) tiếp theo là bổ sung đồng(I) iodua (6,02 mg, 31,6  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 0,10) và N,N'-dimethyletylendiamin (5,57 mg, 6,8  $\mu\text{l}$ , 63,2  $\mu\text{mol}$ , đương lượng: 0,20) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C trong vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước (10 ml) và diclometan (10 ml). Lớp chứa nước được chiết ba lần bằng diclometan (3x10 ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô và được làm bay hơi.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất ở đề mục này là chất rắn màu trắng nhạt (83 mg, 76%). MS ( $m/z$ ) = 346,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Ví dụ 91

## 3,3-dimethyl-1,6-bis(5-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on



## a) 3,3-dimethyl-6-(5-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimethyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước b) và 2-bromo-5-methylpyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 63%. MS ( $m/z$ ) = 254,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

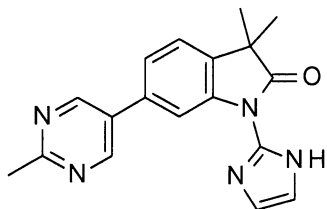
## b) 3,3-dimethyl-1,6-bis(5-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 90 bước b, bằng 3,3-dimethyl-6-(5-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 91 bước a) và 2-bromo-

5-methylpyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 68%.  
MS ( $m/z$ ) = 346,2  $[M + H]^+$ .

Ví dụ 92

1-(1H-imidazol-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



a) 2-(imidazol-1-ylmethoxy)ethyl-trimethyl-silan

Natri hydrua trong dầu khoáng (60% khối lượng/khối lượng, 5,2g, 130 mmol, đương lượng: 1,30) được tạo huyền phù trong 240 ml tetrahydrofuran và được làm lạnh xuống 0°C. Dung dịch của imidazol (6,8g, 100 mmol, đương lượng: 1,00) được hòa tan trong 100 ml tetrahydrofuran được nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng này và việc khuấy được tiếp tục ở trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm lạnh bằng bể đá và bổ sung 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl clorua (16,67g, 17,64 ml, 100 mmol, đương lượng: 1,00) và huyền phù này được để khuấy ở trong phòng qua đêm. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung natri bicacbonat bão hòa. Dung môi này được làm bay hơi và phần cặn được chiết hai lần bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô và được cô trong chân không.

Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp chưng cất Kugelrohr để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất lỏng không màu (18,6 g, 93%).

b) 2-iodo-1-((2-(trimethylsilyl)etoxy)methyl)-1H-imidazol

2-(imidazol-1-ylmethoxy)ethyl-trimethyl-silan (2 g, 10 mmol, đương lượng: 1,00, Ví dụ 92 bước a) được hòa tan trong tetrahydrofuran khô (20 ml) và được làm lạnh xuống -78°C. Bổ sung từng giọt n-buthyllithi (1,6 M trong hexan, 6,93 ml, 11 mmol, đương lượng: 1,10) trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được làm ấm đến 0°C và được khuấy trong 5 phút ở 0°C. Sau đó, dung dịch này được làm lạnh xuống -60°C và bổ sung dung dịch iot (2,81g, 11 mmol, đương lượng: 1,10) trong 10 ml tetrahydrofuran khô trong 10 phút. Tháo bỏ bể làm lạnh và dung dịch này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được dừng bằng nước và lớp chứa nước được chiết hai lần

bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng natri cacbonat và nước muối, được làm khô và được cô trong chân không.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,34 g, 71%).

c) 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-2-on

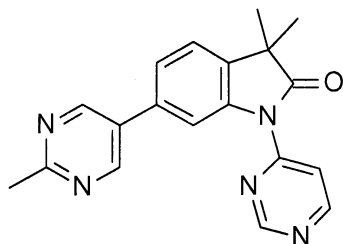
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol (ví dụ 92 bước b) làm các nguyên liệu ban đầu. Dầu màu vàng. Hiệu suất: 15%. MS (m/z) = 450,3 (M+H)<sup>+</sup>.

d) 1-(1H-imidazol-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong THF) (311  $\mu$ l, 311  $\mu$ mol, đương lượng: 4,00) vào dung dịch của 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-imidazol-2-yl)indolin-2-on (35 mg, 77,8  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00, Ví dụ 92 bước c) trong tetrahydrofuran (1 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước (10 ml) và diclometan (10 ml), lớp chứa nước được chiết hai lần bằng diclometan (2x10 ml), và các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (3 mg, 14%). MS (m/z) = 320,2 [M + H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 93

3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrimidin-4-yl)indolin-2-on



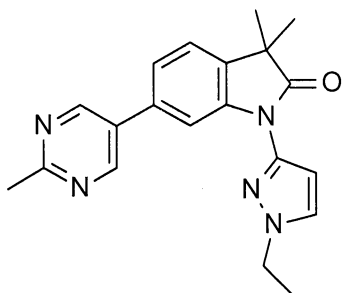
Bổ sung dioxan đã được khử khí (3 ml) vào hỗn hợp của 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100 mg, 395  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00, Ví dụ 70 bước c), 4-bromopyrimidin hydroclorua (154 mg, 790  $\mu$ mol, đương lượng: 2) và xesi

cacbonat (450 mg, 1,38 mmol, đương lượng: 3,5). Sau đó bổ sung paladi (II) axetat (17,7 mg, 79,0  $\mu$ mol, đương lượng: 0,2) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là bổ sung 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (Xantphos) (68,5 mg, 118  $\mu$ mol, đương lượng: 0,3). Ống này được tạo môi trường trơ, được gắn kín và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 115°C trong 2 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không.

Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, tiếp theo là kết tủa trong pentan để tạo ra hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (60 mg, 47%). MS (m/z) = 332,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 94

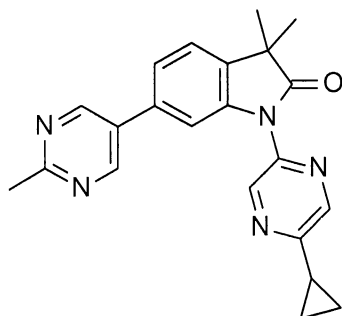
1-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 1-ethyl-3-iodo-1H-pyrazol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 8%. MS (m/z) = 348,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 95

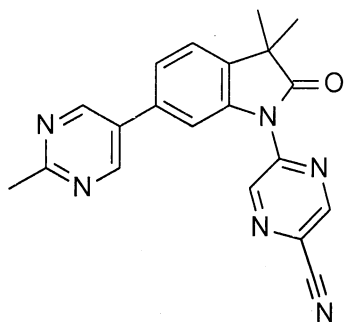
1-(5-xyclopropylpyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2-bromo-5-xyclopropylpyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu nâu nhạt. Hiệu suất: 85%. MS (m/z) = 372,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 96

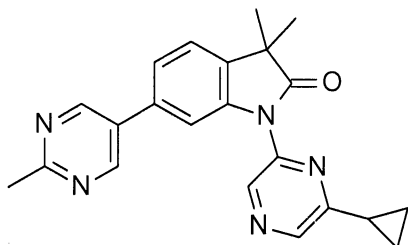
5-(3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrazin-2-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-bromopyrazin-2-cacbonitril làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 33%. MS (m/z) = 357,1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 97

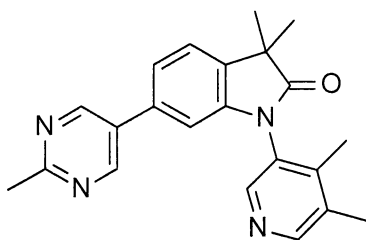
1-(6-xyclopropylpyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2-bromo-6-xyclopropylpyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu nâu nhạt. Hiệu suất: 89%. MS (m/z) = 372,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 98

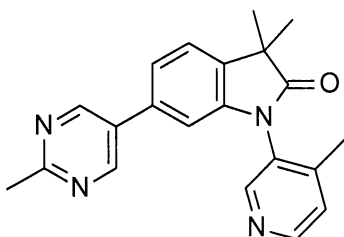
1-(4,5-dimethylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-bromo-4,5-dimetylpyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 2%. MS (m/z) = 359,2 [M + H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 99

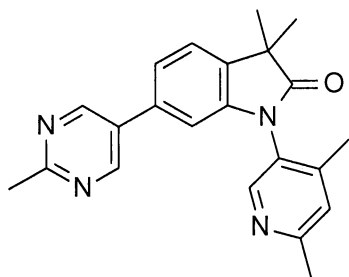
3,3-dimetyl-1-(4-metylpyridin-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-bromo-4-metylpyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 4%. MS (m/z) = 345,2 [M + H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 100

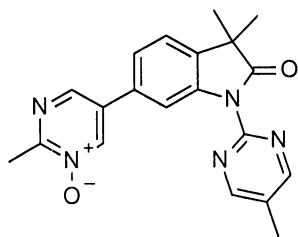
1-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-bromo-2,4-dimethylpyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 3%. MS (m/z) = 359,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 101

5-(3,3-dimetyl-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-2-oxindolin-6-yl)-2-methylpyrimidin-1-oxit

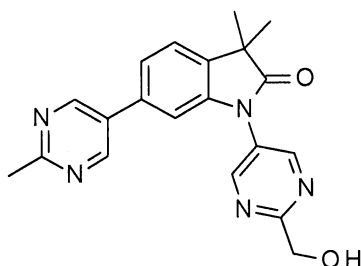


Bổ sung axit metacloperbenzoic (19 mg, đương lượng: 1,3) vào dung dịch của 3,3-dimetyl-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (20 mg, 57,9  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00, Ví dụ 53) trong diclometan (0,6 ml) ở 22°C và hỗn hợp được khuấy ở 22°C trong 2 ngày.

Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của dung dịch natri cacbonat chứa nước bão hòa (5 ml, 2N) và diclometan (5 ml). Lớp chứa nước được chiết bằng diclometan (3x5 ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô, được cô trong chân không và phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (8 mg, 38%). MS (m/z) = 362,1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 102

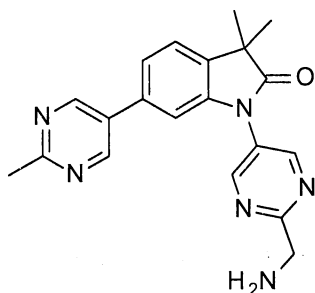
1-(2-(hydroxymetyl)pyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 116 bước a) và (5-bromopyrimidin-2-yl)metanol (được điều chế như được mô tả trước đây bởi, ví dụ, Hasnik, Zbynek et al, Synlett, (4), 543-546; 2008) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu nâu nhạt. Hiệu suất: 31%. MS ( $m/z$ ) = 362,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 103

1-[2-(aminometyl)pyrimidin-5-yl]-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indol-2-on



a) tert-butyl N-[[5-[3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxo-indolin-1-yl]pyrimidin-2-yl]metyl]carbamát

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 116 bước a) và tert-butyl (5-bromopyrimidin-2-yl)metylcarbamát làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 74%. MS ( $m/z$ ) = 464,4,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

b) 1-[2-(aminometyl)pyrimidin-5-yl]-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indol-2-on

Bổ sung axit trifloaxetic (248 mg, 167  $\mu$ l, 2,17 mmol, đương lượng: 10) vào dung dịch của tert-butyl (5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)pyrimidin-2-yl)metylcarbamát (100 mg, 217  $\mu$ mol, đương lượng: 1,00, ví dụ 103 bước a) trong diclometan (1 ml) ở 0°C và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút và ở 22°C trong 16 giờ.

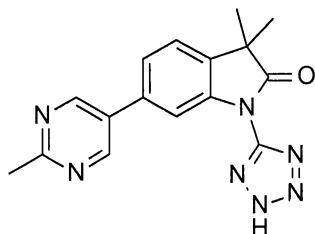
Hỗn hợp phản ứng này được bazơ hóa bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch chứa nước của natri hydroxit (2N, pH khoảng 14) sau đó được chiết bằng diclometan, được làm khô và được làm bay hơi.

Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô, được cô trong chân không và phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (36 mg, 46%).

MS (m/z) = 361,2 [M + H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 104

3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(2H-tetrazol-5-yl)indolin-2-on



a) 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxo-indolin-1-cacbonitril

Bổ sung huyền phù của natri hydrua trong dầu (60%, 62,0 mg, 1,42 mmol, đương lượng: 1,2) vào dung dịch của 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (300 mg, 1,18 mmol, đương lượng: 1,00, Ví dụ 70 bước c) trong dimetylformamit (4,5 ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến 22°C và việc khuấy được tiếp tục trong 30 phút. Bổ sung xyanic bromua (163 mg, 1,54 mmol, đương lượng: 1,3) vào dung dịch màu vàng nhạt ở 0°C và việc khuấy được tiếp tục ở 22°C trong 1,5 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và phần cặn này được phân bố giữa hỗn hợp của nước (10 ml) và etyl axetat (10 ml). Lớp chứa nước được chiết ba lần bằng etyl axetat (3x10 ml).

Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô, được cô trong chân không và phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (230 mg, 70%).

MS(m/z) = 279,2 [M + H]<sup>+</sup>.

b) 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(2H-tetrazol-5-yl)indolin-2-on

Bổ sung natri azit (70,1 mg, 1,08 mmol, đương lượng: 3,00) và kẽm bromua (68,8 mg, 305 μmol, đương lượng: 0,85) vào dung dịch của 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-cacbonitril (100 mg, 359 μmol, đương lượng:

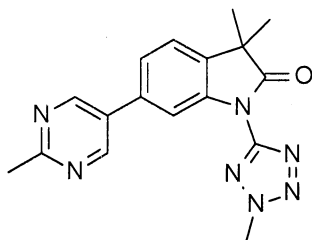
1,00, ví dụ 104 bước a) trong hỗn hợp của dimethylformamit (3 ml), nước (2 ml) và rượu isopropylic (1 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 16 giờ.

Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được khuấy trong diclometan (15 ml). Huyền phù này được lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra dầu không màu.

Dầu này được kết tinh từ EtOH sôi (5 ml) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (61 mg, 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(m/z) = 322,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 105

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



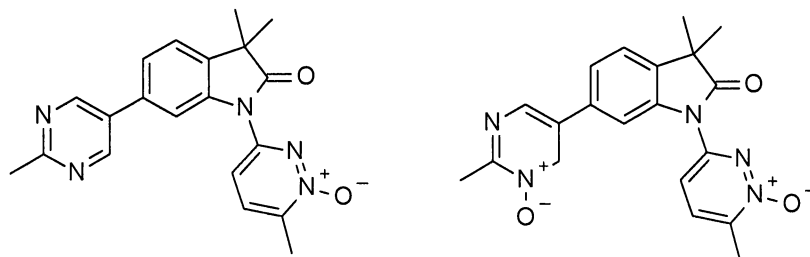
Bổ sung kali cacbonat (51,6 mg, 373 μmol, đương lượng: 2,00) và methyl iodua (53 mg, 23,4 μl, 373 μmol, đương lượng: 2,00) vào huyền phù của 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(2H-tetrazol-5-yl)indolin-2-on (60 mg, 187 μmol, đương lượng: 1, ví dụ 110) trong axeton (2,5 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 22°C trong 20 giờ. Tiếp theo, bổ sung methyl iodua (26,5 mg, 11,7 μl, 187 μmol, đương lượng: 1) và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước (10 ml) và diclometan (10 ml), lớp chứa nước được chiết ba lần bằng diclometan (3x10 ml).

Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô, được cô trong chân không và phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (10 mg, 16%).

MS(m/z) = 336,2 [M + H]<sup>+</sup>

Ví dụ 106 và Ví dụ 107

3-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-methylpyridazin 1-oxit và 3-(3,3-dimethyl-6-(2-methyl-1-oxidopyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-methylpyridazin 1-oxit



Bổ sung m-CPBA (100 mg, đương lượng: 1,25) vào dung dịch của 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyridazin-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (100 mg, 290  $\mu$ mol, đương lượng: 1, ví dụ 48) trong diclometan (3 ml) ở 22°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 22°C trong 20 giờ.

Phản ứng này được phân bố giữa hỗn hợp của dung dịch chứa nước của natri cacbonat (10% m/m, 10 ml) và diclometan (10 ml), lớp chứa nước được chiết bằng diclometan (3 x 10 ml).

Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô, được cô trong chân không và phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra 2 phân đoạn:

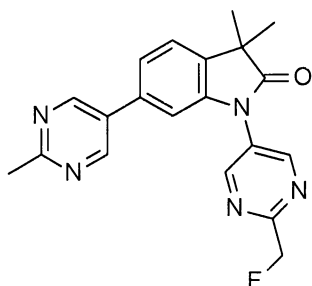
Phân đoạn 1: 3-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-methylpyridazin 1-oxit, (44 mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt

$R_f$  (diclometan/metanol 15:1) = 0,25 (UV) LC-MS:  $m/z$  = 362,3  $[M + H]^+$

Phân đoạn 2: 3-(3,3-dimethyl-6-(2-methyl-1-oxidopyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-methylpyridazin 1-oxit (15 mg, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng,  $R_f$  (diclometan/metanol 15:1) = 0,20 (UV), MS( $m/z$ ) = 378,3  $[M + H]^+$

Ví dụ 108

1-(2-(flometyl)pyrimidin-5-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



a) 5-bromo-2-(flometyl)pyrimidin

Bổ sung diethylamino lưu huỳnh triflorua (409 mg, 336  $\mu$ l, 2,54 mmol, đương lượng: 1,20) vào dung dịch của (5-bromopyrimidin-2-yl)metanol (400 mg, 2,12 mmol, đương lượng: 1) trong diclometan (11 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở trong phòng trong 4 giờ sau đó được phân bố giữa hỗn hợp của dung dịch natri hydrocacbonat chứa nước bão hòa và diclometan. Lớp chứa nước được chiết bằng diclometan.

Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô, được cô trong chân không và phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (110 mg, 27%).

MS (m/z) = 191,0 /193,0 [M + H]<sup>+</sup>.

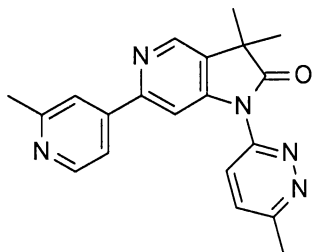
b) 1-(2-(flometyl)pyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-bromo-2-(flometyl)pyrimidin (Ví dụ 108 bước a) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 90%.

MS (m/z)= 364,2 (M+H)<sup>+</sup>

Ví dụ 109

3,3-dimetyl-1-(6-metylpyridazin-3-yl)-6-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on



a) 3,3-dimethyl-6-(2-methyl-4-pyridyl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-on

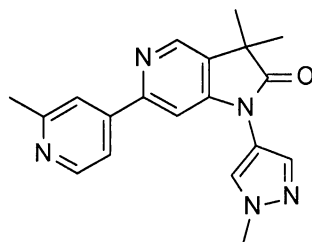
Huyền phù được khử khí của 6-clo-3,3-dimethyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on (400 mg, 2,03 mmol, đương lượng: 1, được điều chế theo Woolford et al., WO 2012143726), axit (2-methylpyridin-4-yl)boronic (418 mg, 3,05 mmol, đương lượng: 1,5) trong dioxan (8,14 ml), dung dịch chứa nước của natri cacbonat (2M, 2,03 ml) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (74,4 mg, 102  $\mu$ mol, đương lượng: 0,05) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 6 giờ trong lọ được gắn kín. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (415 mg, 77%). MS (m/z) = 254,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyridazin-3-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 109 bước a) và 3-iodo-6-methylpyridazin (CAS [1618-47-9]) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 80%. MS (m/z) = 346,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 110

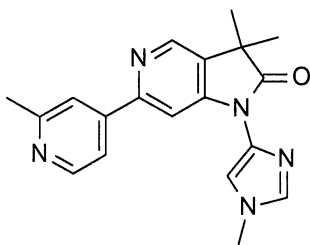
3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 116 bước a) và 4-iodo-1-metyl-1H-pyrazol làm các nguyên liệu ban đầu. Bột màu trắng. Hiệu suất: 97%. MS (m/z) = 334,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 111

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on

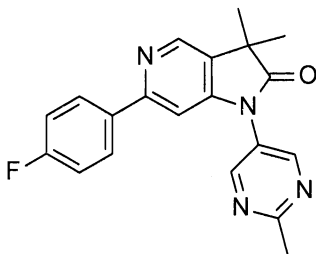


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 116 bước a) và 4-iodo-1-metyl-1H-imidazol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 81%.

MS (m/z) = 334,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 112

6-(4-Flophenyl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on



a) 6-(4-Flophenyl)-3,3-dimetyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 109 bước a, bằng 6-clo-3,3-dimetyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on (được điều chế theo Woolford et al., WO 2012143726) và axit (4-flophenyl)boronic làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 47%.

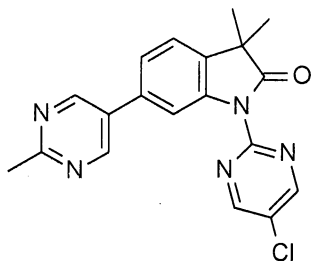
MS (m/z) = 257,2 (M+H)<sup>+</sup>

b) 6-(4-Flophenyl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 6-(4-Flophenyl)-3,3-dimetyl-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2-on (ví dụ 112 bước a) và 5-bromo-2-metylpyrimidin hydroclorua làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 88%. MS (m/z) = 349,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 113

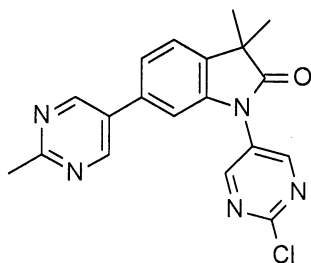
1-(5-clopyrimidin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-clo-2-iodopyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 84%. MS (m/z) = 366,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 114

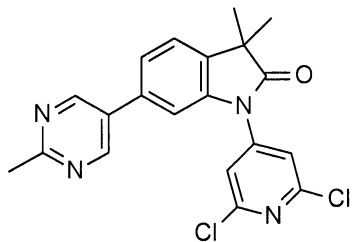
1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2-clo-5-iodopyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 20%. MS (m/z) = 366,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 115

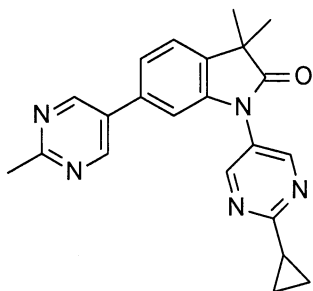
1-(2,6-diclopyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2,6-diclo-4-iodopyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 63%. MS (m/z) = 399,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 116

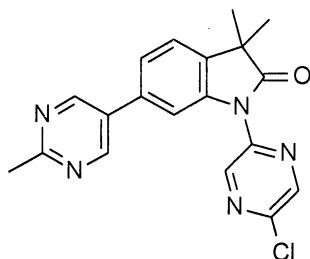
1-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-bromo-2-xyclopropylpyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 70%. MS (m/z) = 372,3 (M+H)<sup>+</sup>

## Ví dụ 117

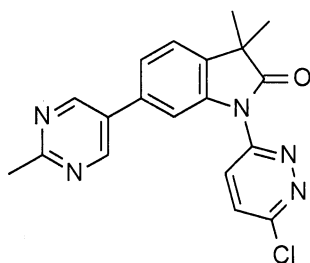
1-(5-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indol-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2,5-diclopypyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 6%. MS (m/z) = 366,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 118

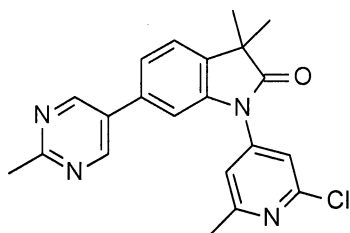
1-(6-clopýridazin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3,6-diclopýridazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 2%. MS (m/z) = 366,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 119

1-(2-clo-6-metylpyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

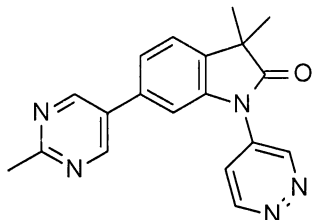


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 4-

bromo-2-clo-6-metylpyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 42%. MS (m/z) = 379,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 120

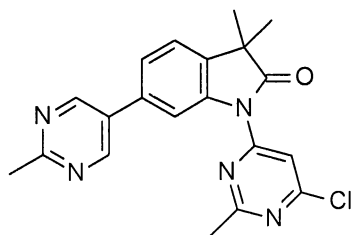
3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridazin-4-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 4-bromopyridazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 42%. MS (m/z) = 332,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 121

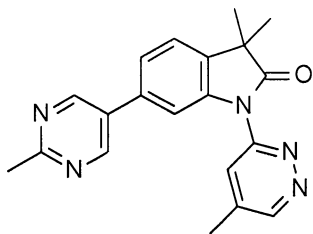
1-(6-clo-2-metylpyrimidin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 4,6-diclo-2-metylpyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 10%. MS (m/z) = 380,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 122

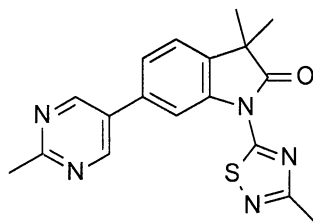
3,3-dimetyl-1-(5-metylpyridazin-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-bromo-5-metylpyridazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 7%. MS (m/z) = 346,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 123

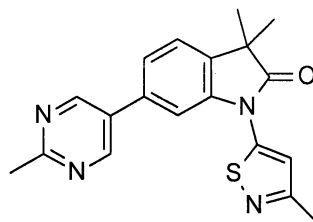
3,3-dimetyl-1-(3-metyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-bromo-3-metyl-1,2,4-thiadiazol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 21%. MS (m/z) = 352,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 124

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

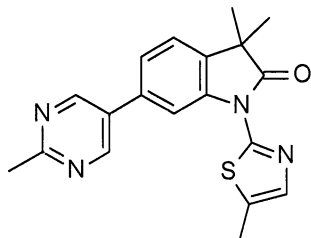


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-

bromo-3-metylisothiazol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 94%. MS (m/z) = 351,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 125

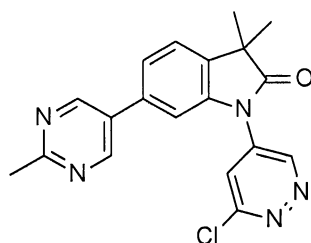
3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(5-metylthiazol-2-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2-bromo-5-metylthiazol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu nâu nhạt. Hiệu suất: 74%. MS (m/z) = 351,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 126

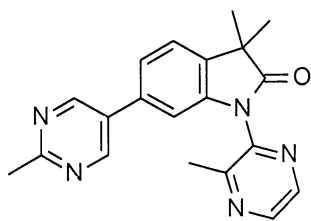
1-(6-clopyridazin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-bromo-3-clopyridazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 66%. MS (m/z) = 366,1 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 127

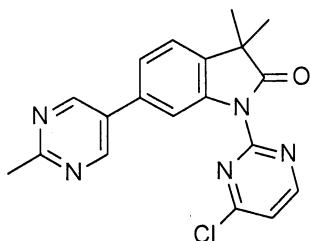
3,3-dimetyl-1-(3-metylpyrazin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2-bromo-3-metylpyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 88%. MS (m/z) = 346,1 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 128

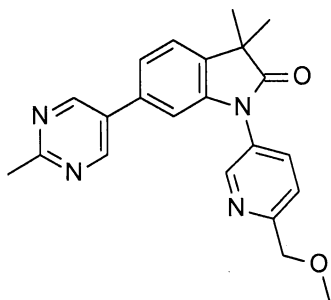
1-(4-clopyrimidin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 2-bromo-4-clopyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 7%. MS (m/z) = 366,2 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 129

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

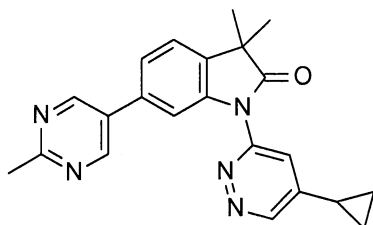


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-

bromo-2-(metoxymetyl)pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Bột màu trắng. Hiệu suất: định lượng MS ( $m/z$ ) = 375,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Ví dụ 130

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



a) 3-clo-5-xyclopropylpyridazin

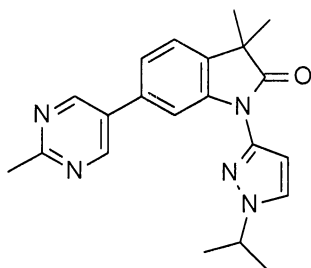
Hỗn hợp được khử khí của 5-bromo-3-clopyridazin (50 mg, 258  $\mu$ mol, đương lượng: 1) và axit xyclopropylboronic (33,3 mg, 388  $\mu$ mol, đương lượng: 1,5) trong dioxan (923  $\mu$ l) và natri cacbonat trong nước (2M, 369  $\mu$ l), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (18,9 mg, 25,8  $\mu$ mol, đương lượng: 0,1) được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan, được hấp phụ trên silicagel, làm khô trong chân không và phân cận được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra hợp chất ở đề mục này (27 mg, 68%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng. MS ( $m/z$ ): 155,0 [ $(M+H)$ ]<sup>+</sup>.

b) 1-(5-xyclopropylpyridazin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-clo-5-xyclopropylpyridazin (ví dụ 130 bước a) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 43% MS ( $m/z$ ) = 372,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Ví dụ 131

1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



a) tert-butyl 3-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và tert-butyl 3-iodo-1H-pyrazol-1-carboxylat làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 40%. MS (m/z) = 420,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on

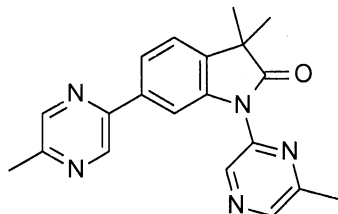
Hỗn hợp của tert-butyl 3-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (80 mg, 191 μmol, đương lượng: 1, ví dụ 131 bước a) được hòa tan trong dioxan (3 ml) và dung dịch của axit clohydric trong dioxan (95,4 μl, 381 μmol, đương lượng: 2) được khuấy 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm dung dịch của axit clohydric trong dioxan (95,4 μl, 381 μmol, đương lượng: 2) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 6 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký nhanh sau đó bằng HPLC để tạo ra 22 mg (36%) sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 320,1(M+H)<sup>+</sup>.

c) 1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Hỗn hợp của 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on (25 mg, 78,3 μmol, đương lượng: 1, ví dụ 131 bước b) được hòa tan trong dimethylformamit (833 μl), xesi cacbonat (51 mg, 157 μmol, đương lượng: 2,00) và 2-iodopropan (20,4 mg, 12 μl, 117 μmol, đương lượng: 1,5) được khuấy ở trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký nhanh và sau đó bằng HPLC để tạo ra 12 mg (42%) sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) = 362,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 132

## 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)-1-(6-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on



## a) 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on

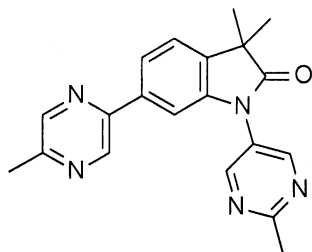
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước b) và 2-bromo-5-metylpyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 63%. MS (m/z) = 254,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## b) 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)-1-(6-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 132 bước a) và 2-bromo-6-metylpyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 93%. MS (m/z) = 346,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 133

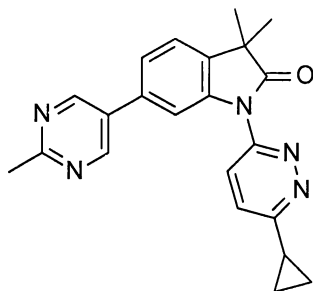
## 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 132 bước a) và 5-bromo-2-metylpyrimidin hydroclorua làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 86%. MS (m/z) = 346,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 134

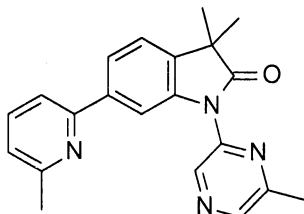
1-(6-xyclopropylpyridazin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-bromo-6-xyclopropylpyridazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 87%. MS (m/z) = 372,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 135

3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6-(6-metyl-2-pyridyl)indolin-2-on



a) 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 6-bromo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 70 bước a) và 2-bromo-6-metyl-pyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 84%. MS (m/z) = 331,8 (M+H)<sup>+</sup>.

b) 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on

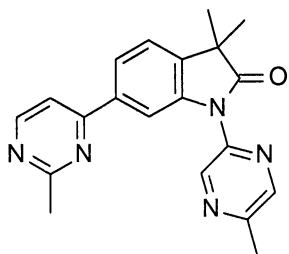
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 136 bước b, bằng 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 135 bước a) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 96%. MS (m/z) = 379,8 (M+H)<sup>+</sup>.

c) 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6-(6-metyl-2-pyridyl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 135 bước b) và 2-bromo-6-metyl-pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 33%. MS (m/z)= 344,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 136

#### 3,3-dimetyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-4-yl)indolin-2-on



#### a) 6-Bromo-3,3-dimetyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 6-bromo-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 70 bước a) và 2-bromo-5-metyl-pyrazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 62%. MS (m/z) = 333,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### b) 3,3-dimetyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on

Huyền phù được khử khí của 6-bromo-3,3-dimetyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (1,7g, 5,12mmol, ví dụ 136 bước a), kali axetat (1,004g, 10,24mmol), bis(pinacolato)dibor (1,559g, 6,14mmol), phức [1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen] diclopaladi(II) diclometan (0,418g, 0,51 mmol) trong dioxan (20mL) được khuấy ở 110°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (33%).

MS (m/z) = 379,9 (M+H)<sup>+</sup>.

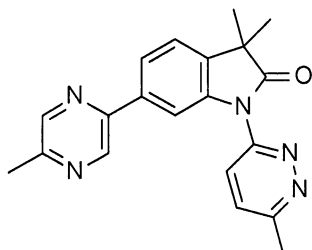
#### c) 3,3-dimetyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-4-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-

dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 136 bước b) và 4-bromo-2-metyl-pyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 33%. MS ( $m/z$ ) = 346,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Ví dụ 137

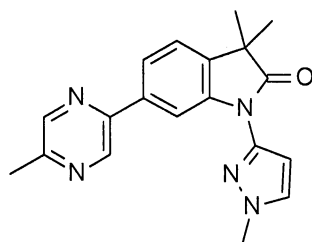
3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)-1-(6-metylpyridazin-3-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 132 bước a) và 3-iodo-6-metyl-pyridazin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 73%. MS ( $m/z$ ) = 346,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Ví dụ 138

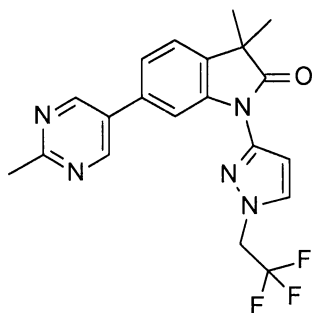
3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 132 bước a) và 3-iodo-1-metyl-1H-pyrazol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 65%. MS ( $m/z$ ) = 334,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Ví dụ 139

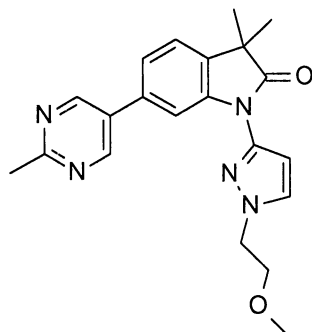
3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 131 bước c, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on (ví dụ 131 bước b) và 2,2,2-trifloetyl iodua làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 15%. MS (m/z) = 402,2 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 140

1-(1-(2-metoxyletyl)-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

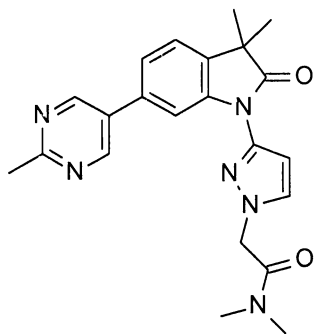


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 131 bước c, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on (ví dụ 131 bước b) và 2-bromoetyl metylete làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 27%.

MS (m/z) = 378,2 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 141

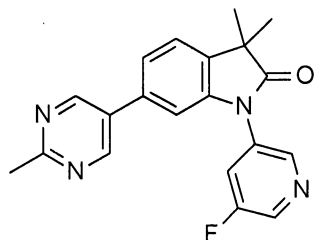
2-(3-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 131 bước c, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on (ví dụ 131 bước b) và 2-clo-N,N-dimetylaxetamit làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 40%. MS (m/z) = 405,2 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 142

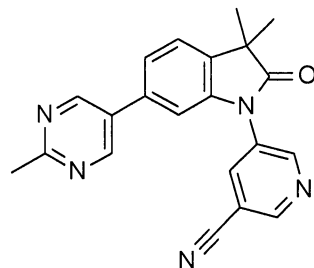
1-(5-flopyridin -3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-bromo-5-flopyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: định lượng. MS (m/z) = 349,1 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 143

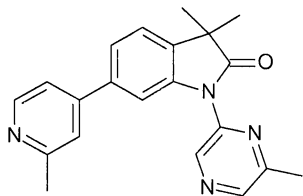
5-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)nicotinonitril



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 5-bromonicotinonitril làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 98%. MS (m/z) = 356,1 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 144

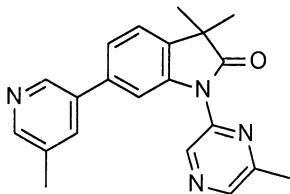
3,3-dimetyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 135 bước b) và 4-bromo-2-metyl-pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 38%. MS (m/z) = 344,9 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 145

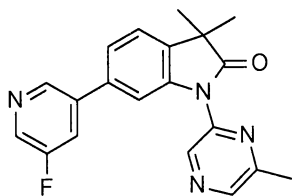
3,3-dimetyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(5-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 135 bước b) và 3-bromo-5-metyl-pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 34%. MS (m/z) = 344,9 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 146

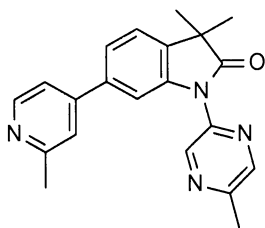
6-(5-flo-3-pyridyl)-3,3-dimetyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 135 bước b) và 3-bromo-5-flo-pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 37%. MS (m/z) = 348,8 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 147

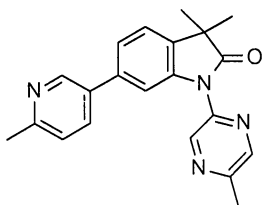
3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(2-metyl-4-pyridyl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 136 bước b) và 4-bromo-2-metyl-pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 46%. MS (m/z) = 344,9 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 148

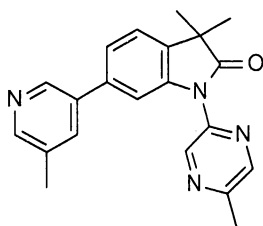
3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(6-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 136 bước b) và 5-bromo-2-metyl-pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 23%. MS (m/z) = 344,8 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 149

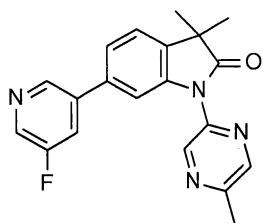
3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(5-metyl-3-pyridyl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 136 bước b) và 3-bromo-5-metyl-pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 25%. MS (m/z) = 344,9 (M+H)<sup>+</sup>

Ví dụ 150

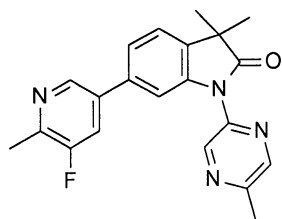
6-(5-flo-3-pyridyl)-3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 136 bước b) và 3-bromo-5-flo-pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 37%. MS (m/z) = 349,2 (M+H)<sup>+</sup>

Ví dụ 151

6-(5-flo-6-metyl-3-pyridyl)-3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on

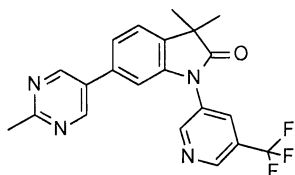


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-

dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 136 bước b) và 5-bromo-3-Flo-2-metyl-pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 53%. MS (m/z) = 363,0 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 152

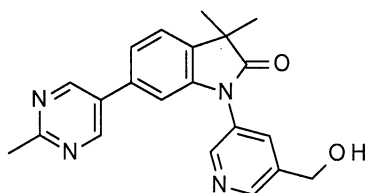
3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(5-(triFlometyl)pyridin-3-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-bromo-5-(triFlometyl)pyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: định lượng. MS (m/z)= 399,1 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 153

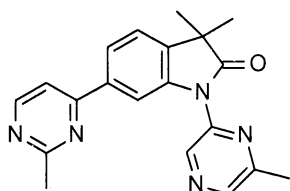
1-(5-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và (5-bromopyridin-3-yl)metanol làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 75%. MS (m/z)= 361,2 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 154

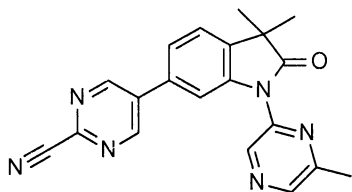
3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-4-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 135 bước b) và 4-bromo-2-metyl-pyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 46%. MS (m/z) = 346,1 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 155

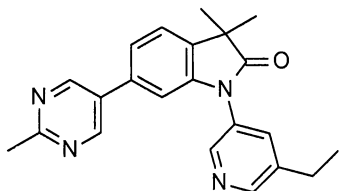
5-[3,3-dimetyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-2-oxo-indolin-6-yl]pyrimidin-2-cacbonitril



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimetyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 135 bước b) và 5-bromopyrimidin-2-cacbonitril làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 16%. MS (m/z) = 357,3 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 156

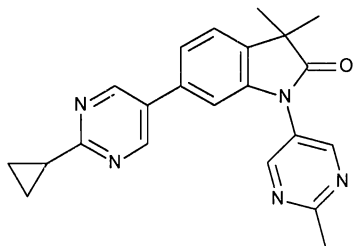
1-(5-ethylpyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 3,3-dimetyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 70 bước c) và 3-bromo-5-ethylpyridin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 96%. MS (m/z)= 359,2 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ví dụ 157

6-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on



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

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước d, bằng 6-bromo-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-on (ví dụ 70 bước a) và 5-bromo-2-methyl-pyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 39%.

MS  $m/z = 334,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

b) 3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 136 bước b, with -bromo-3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on (ví dụ 157 bước a) làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS  $m/z = 380,0$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

c) 6-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on

Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 70 bước c, bằng 3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)indolin-2-on (ví dụ 157 bước b) và 5-bromo-2-xyclopropyl-pyrimidin làm các nguyên liệu ban đầu. Chất rắn màu trắng nhạt. Hiệu suất: 14% trong 2 bước.

MS  $m/z = 372,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Thử nghiệm sinh học và các số liệu

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

Các hợp chất có công thức I đã mô tả ở trên có tác dụng làm giảm sự tăng động được kích thích bởi L-687,414. Tác dụng này được đánh giá bằng cách sử dụng hệ thống theo dõi hoạt động của động vật trên máy tính, Digiscan 16 (Omnitech Electronics, Columbus, Ohio) nhằm định lượng hoạt động vận động. Các con vật được giữ trong chu kỳ sáng/tối 12 giờ và các thử nghiệm được thực hiện trong chu kỳ sáng. Mỗi buồng theo dõi hoạt động bao gồm một hộp Plexiglas (41×41×28 cm; W×L×H) có ổ mùn cưa trên mặt sàn được bao quanh bởi các chùm ánh sáng phát ra cảm biến hồng ngoại ngang và chiều ở bước sóng không nhìn thấy. Các hộp thử nghiệm này được chia bằng khối chữ thập Plexiglas để tạo ra cho mỗi con chuột không gian vận động có kích thước là 20×20 cm. Các lồng được ghép với thiết bị phân tích Digiscan được nối với máy tính dùng để ghi nhận liên tục thông tin trạng thái của chùm sáng. Việc ghi lại các lần ngừng chiếu chùm sáng từ tế bào quang điện cho từng động vật được thực hiện cứ 5 phút một lần trong mỗi giai đoạn thời gian thử nghiệm và tổng cộng của 6 chu kỳ đầu tiên được dùng làm thông số cuối cùng. Ít nhất là 8 con chuột được sử dụng trong mỗi nhóm điều trị. Các hợp chất được dùng qua đường miệng 15 phút trước khi tiêm dưới da 50 mg/kg L-687,414, hoặc tiêm trong màng bụng đồng thời với tiêm dưới da 50 mg/kg L-687,414. Các con chuột này sau đó được chuyển từ lồng của chúng sang buồng ghi trong thời gian thay đổi hành vi 15 phút, để chúng tự do khám phá môi trường sống mới. Hoạt động theo chiều ngang sau đó được ghi trong khoảng thời gian 30 phút. % ức chế sự tăng động được kích thích bởi L-687,414 được tính theo phương trình:

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

Giá trị ID<sub>50</sub>, được định nghĩa là liều của mỗi hợp chất tạo ra mức ức chế 50% sự tăng động được kích thích bởi L-687,414, được tính toán bằng cách phân tích hồi quy tuyến tính số liệu đáp ứng - liều lượng bằng cách sử dụng chương trình phù hợp với máy tính dựa trên chương trình Excel.

Vì các số liệu không được giả định trước là được phân phối bình thường nên các nhóm được xử lý bằng các hợp chất thử được so sánh về mặt thống kê với nhóm đối chứng (được xử lý bằng chất dẫn) sử dụng các kiểm định Mann Whitney U một đuôi. Trong thống kê, kiểm định Mann-Whitney U (còn được gọi là Mann-Whitney-Wilcoxon (MWW) hoặc kiểm định tổng số hạng Wilcoxon) là kiểm định giả thiết

thống kê phi thông số dùng để đánh giá xem một trong hai mẫu quan sát độc lập có xu hướng có giá trị lớn hơn so với mẫu còn lại hay không. Nó là một trong các kiểm định ý nghĩa thống kê phi thông số nổi tiếng nhất. Giá trị p đưa ra xác suất trong đó hai nhóm khác nhau đáng kể và giá trị này  $< 0,05$  thường được chấp nhận là tiêu chuẩn, nó có ý nghĩa là có  $> 95\%$  trường hợp hai nhóm thực sự khác nhau. Giá trị P được đưa ra trong bảng 1 là giá trị một đuôi vì chỉ tác dụng giảm vận động được kỳ vọng 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).

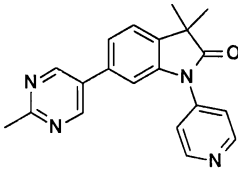
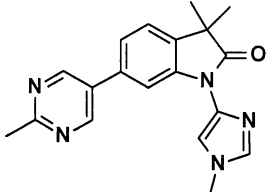
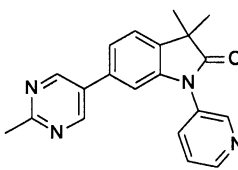
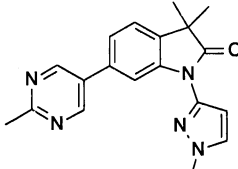
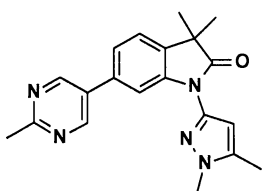
#### Đo hoạt tính vận chuyển adenosin

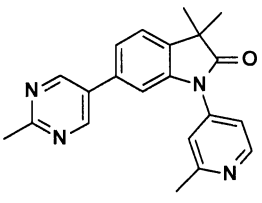
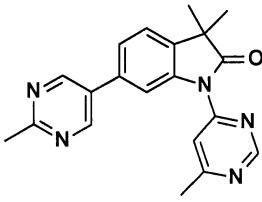
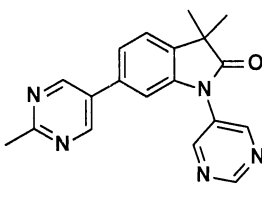
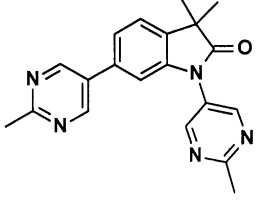
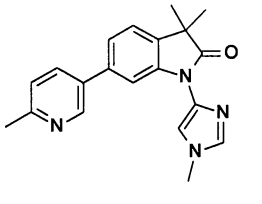
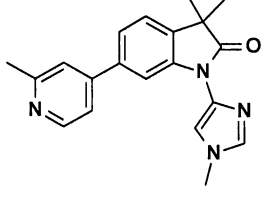
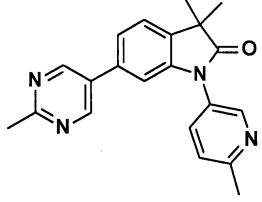
Để đo hoạt tính vận chuyển adenosin của các tế bào động vật có vú ENT-1, các tế bào ổn định biểu hiện chất vận chuyển ENT-1 ở chuột được dần mỏng vào ngày 1 trong đĩa nuôi cấy 96 lỗ ở mật độ là 60.000 tế bào/lỗ, trong môi DMEM/F12 hoàn chỉnh đã được bổ sung glutamax, FBS 10% và 10  $\mu\text{g/ml}$  puromyxin. Vào ngày 2, môi trường này được hút ra và các tế bào này được rửa hai lần bằng dung dịch đệm hấp phụ (10 mM Hepes-Tris, pH 7,4 chứa 150 mM NaCl, 1 mM  $\text{CaCl}_2$ , 2,5 mM KCl, 2,5 mM  $\text{MgSO}_4$ , 10 mM D-glucoza) (UB). Đối với các thử nghiệm ức chế, các tế bào này sau đó được ủ ở nhiệt độ trong phòng ở các nồng độ khác nhau của các hợp chất với nồng độ cuối cùng của DMSO là 1%. Sự hấp thu không đặc hiệu được xác định với sự có mặt của 10  $\mu\text{M}$  S-(4-Nitrobenzyl)-6-thioinosin (NBTI, Sigma Cat #N2255).

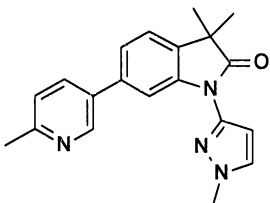
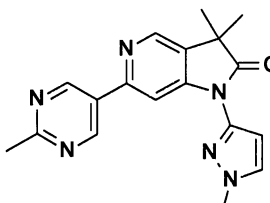
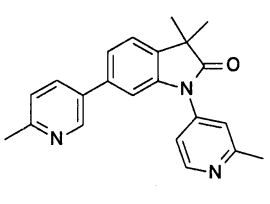
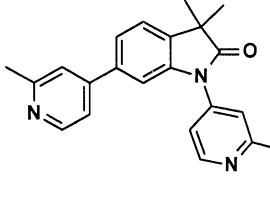
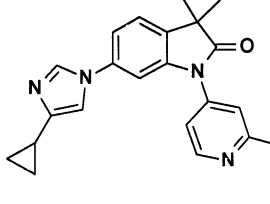
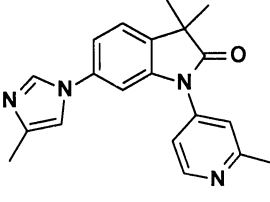
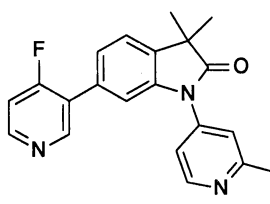
Dung dịch chứa [2,8- $^3\text{H}$ ]-adenosin 6 nM (40 Ci/mmol, American Radiolabeled chemicals Inc, Cat #ART 0287A) sau đó được bổ sung ngay vào các lỗ. Các đĩa này sau đó được ủ trong 20 phút kèm theo lắc nhẹ và phản ứng này được dừng bằng cách hút hỗn hợp ra khỏi các lỗ và rửa (ba lần) bằng UB đã làm lạnh bằng 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 tính bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy vi đĩa (TopCount NXT, Packard).

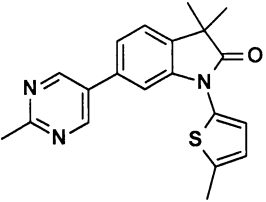
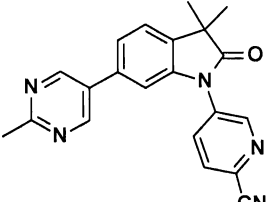
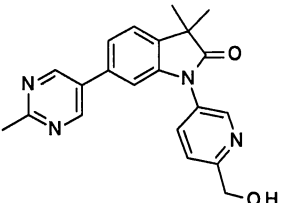
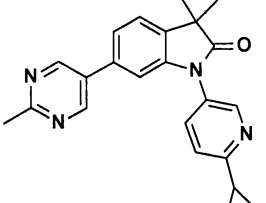
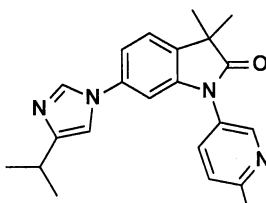
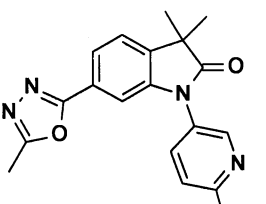
#### Bảng 1

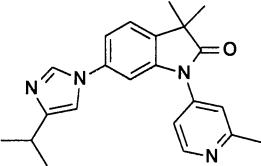
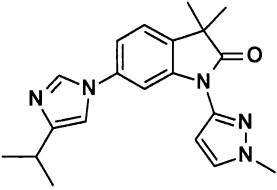
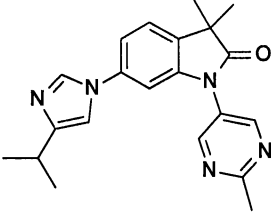
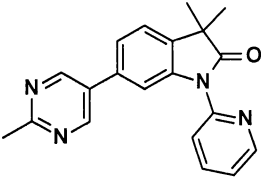
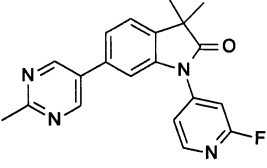
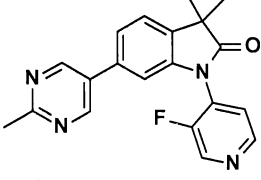
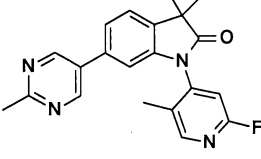
Tác dụng ức chế ENT1 và sự tăng động được kích thích bởi L-687,414 của các hợp có công thức I

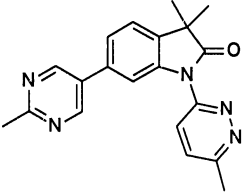
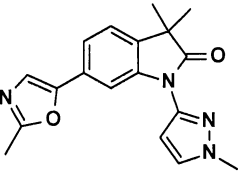
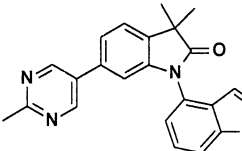
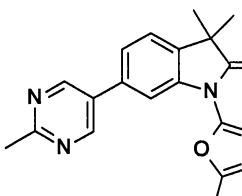
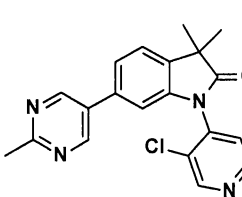
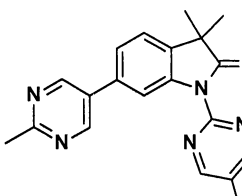
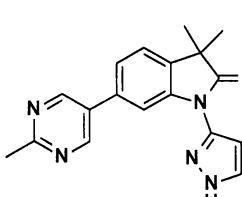
| Thử nghiệm | Cấu trúc                                                                            | ENT1,<br>mức hấp thu<br>adenosin,<br>IC <sub>50</sub> (uM) | Sự tăng động được kích thích bởi L-687,414 |                                         |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|
|            |                                                                                     |                                                            | Liều dùng trong màng bụng [mg/kg]          | Mức độ ức chế, dùng trong màng bụng [%] | Giá trị P |
| 1          |    | 0,431                                                      | 30                                         | 95,4                                    | 0,00008   |
| 2          |  | 0,613                                                      | 30                                         | 95,7                                    | 0,00008   |
| 3          |  | 1,78                                                       |                                            |                                         |           |
| 4          |  | 0,951                                                      | 30                                         | 93,4                                    | 0,00008   |
| 5          |  | 1,05                                                       |                                            |                                         |           |

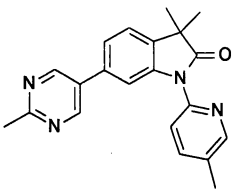
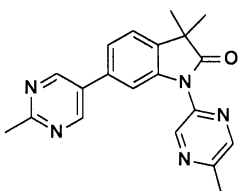
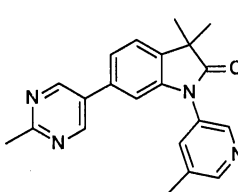
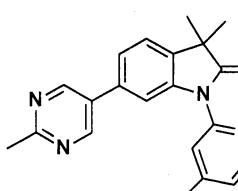
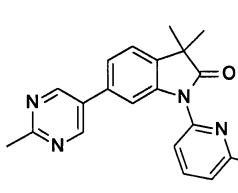
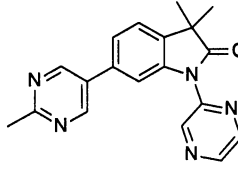
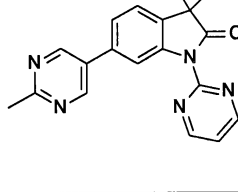
|    |                                                                                     |       |    |      |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 6  |    | 2,13  |    |      |         |
| 7  |    | 1,54  |    |      |         |
| 8  |    | 3,89  |    |      |         |
| 9  |   | 0,174 | 30 | 93,2 | 0,00016 |
| 10 |  | 5,88  |    |      |         |
| 11 |  | 7,03  |    |      |         |
| 12 |  | 0,148 |    |      |         |

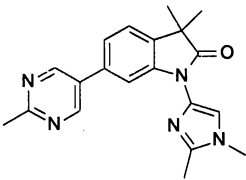
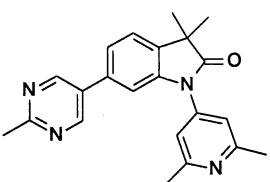
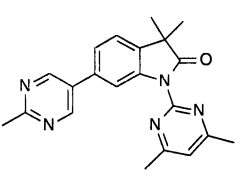
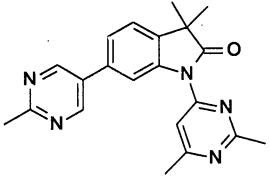
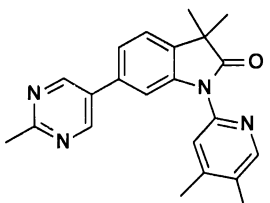
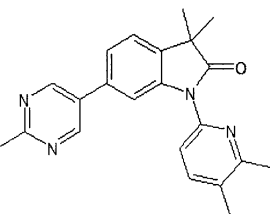
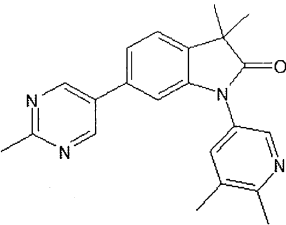
|    |                                                                                     |      |    |      |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|----|------|---------|
| 13 |    | 1,15 |    |      |         |
| 16 |    |      | 30 | 78,3 | 0,00148 |
| 19 |    | 3,45 |    |      |         |
| 20 |  | 5,67 |    |      |         |
| 21 |  | 4,02 |    |      |         |
| 22 |  |      | 30 | 63,8 | 0,01896 |
| 24 |  | 8,79 |    |      |         |

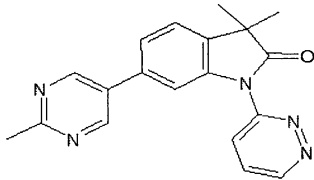
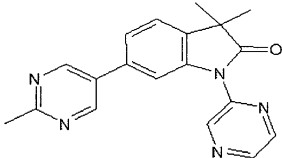
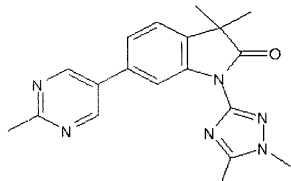
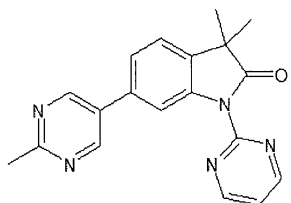
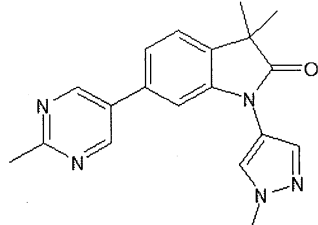
|    |                                                                                     |       |    |      |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 27 |    | 0,355 |    |      |         |
| 30 |    | 2,14  |    |      |         |
| 31 |    | 0,168 |    |      |         |
| 32 |  | 0,059 |    |      |         |
| 33 |  | 1,22  |    |      |         |
| 34 |  |       | 30 | 59,7 | 0,03248 |

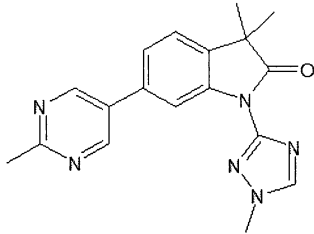
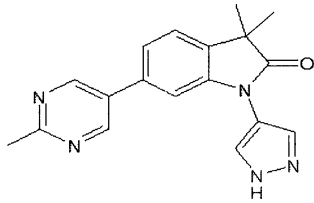
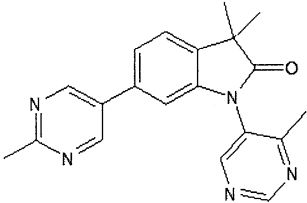
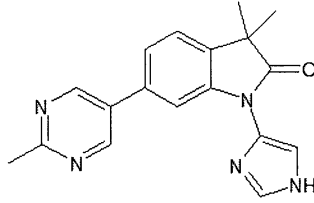
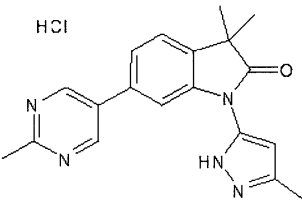
|    |                                                                                     |       |    |      |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 36 |    | 2,46  |    |      |         |
| 37 |    | 6,75  | 30 | 73,8 | 0,00093 |
| 38 |    | 0,426 |    |      |         |
| 44 |  | 1,4   |    |      |         |
| 45 |  | 1     | 30 | 80,5 | 0,00016 |
| 46 |  | 3,53  |    |      |         |
| 47 |  | 7,19  |    |      |         |

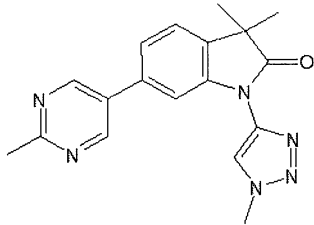
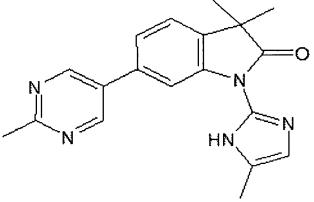
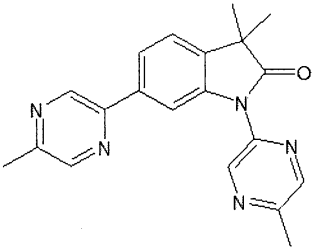
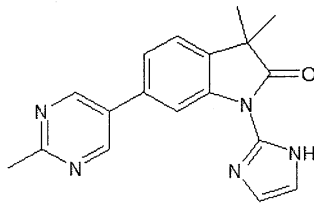
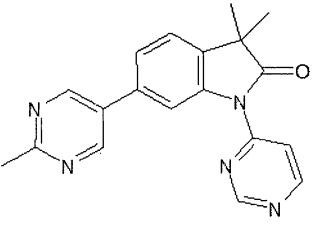
|    |                                                                                     |       |    |      |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 48 |    | 0,055 |    |      |         |
| 49 |    |       | 30 | 47,1 | 0,01896 |
| 50 |    | 0,844 |    |      |         |
| 51 |   | 1,85  |    |      |         |
| 52 |  | 6,96  |    |      |         |
| 53 |  | 1,52  |    |      |         |
| 55 |  | 2,41  |    |      |         |

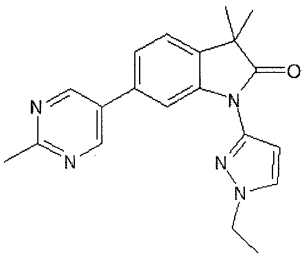
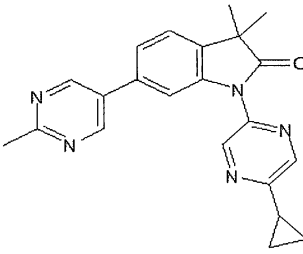
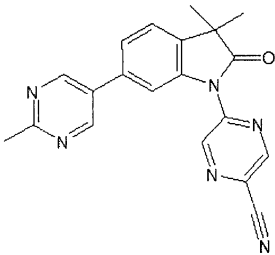
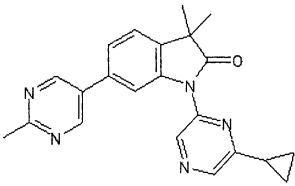
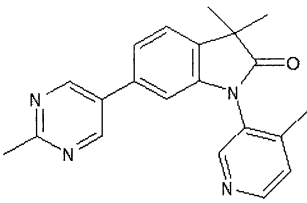
|    |                                                                                     |       |  |  |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--|--|--|
| 56 |    | 0,316 |  |  |  |
| 57 |    | 0,027 |  |  |  |
| 59 |    | 0,657 |  |  |  |
| 60 |   | 3,78  |  |  |  |
| 61 |  | 0,946 |  |  |  |
| 63 |  | 0,67  |  |  |  |
| 64 |  | 5,09  |  |  |  |

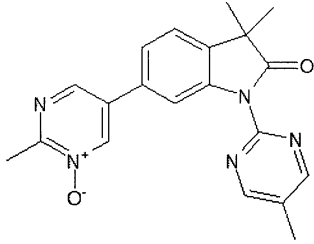
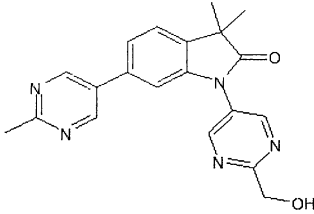
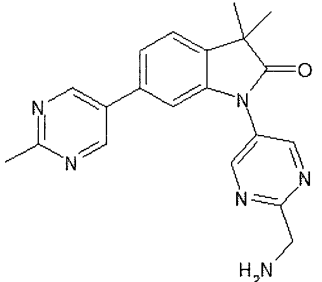
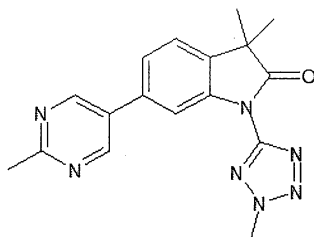
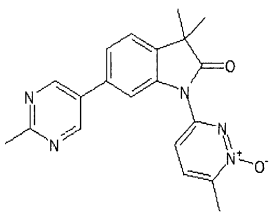
|    |                                                                                     |       |    |      |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 65 |    | 6,74  |    |      |         |
| 66 |    | 1,14  |    |      |         |
| 67 |    | 5,63  |    |      |         |
| 68 |   | 0,502 |    |      |         |
| 69 |  | 1,28  |    |      |         |
| 70 |  | 0,340 | 30 | 93,5 | 0,00097 |
| 75 |  | 0,827 |    |      |         |

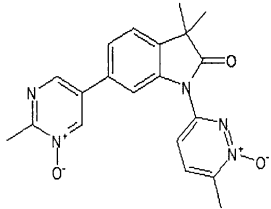
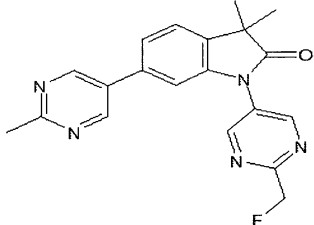
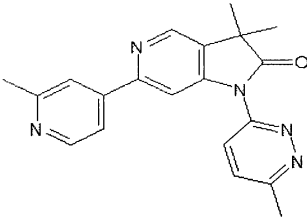
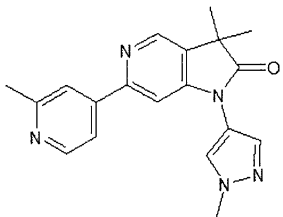
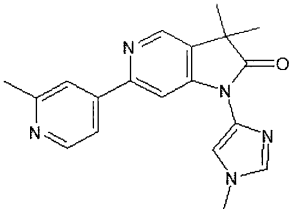
|    |                                                                                     |       |    |      |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 76 |    | 2,102 |    |      |         |
| 77 |    | 2,410 | 30 | 92,6 | 0,00138 |
| 78 |   |       | 30 | 89,9 | 0,00679 |
| 79 |  | 3,880 |    |      |         |
| 80 |  | 1,497 |    |      |         |

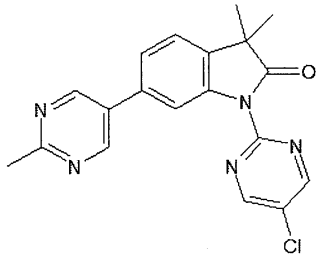
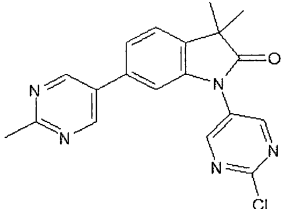
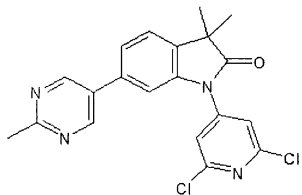
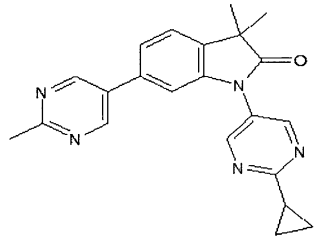
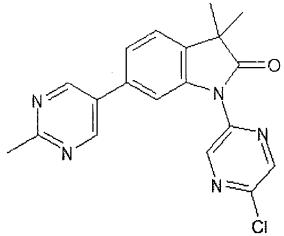
|    |                                                                                     |        |    |      |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|------|---------|
| 82 |    |        | 30 | 89,6 | 0,00906 |
| 83 |    | 4,660  |    |      |         |
| 84 |   | 15,628 |    |      |         |
| 85 |  | 5,244  |    |      |         |
| 86 |  | 0,423  |    |      |         |

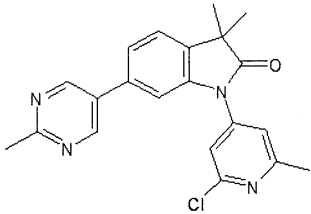
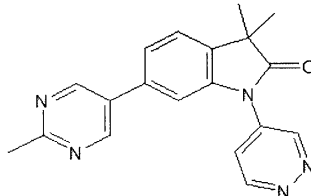
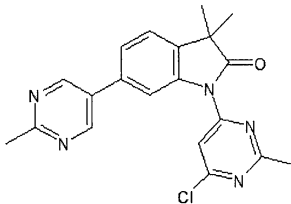
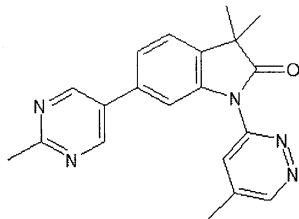
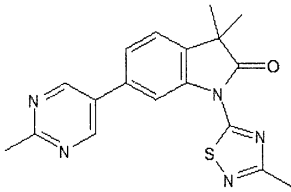
|    |                                                                                     |       |    |      |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 87 |    | 2,073 |    |      |         |
| 88 |    | 7,660 |    |      |         |
| 91 |   | 1,816 | 30 | 73,7 | 0,00137 |
| 92 |  | 1,291 |    |      |         |
| 93 |  |       | 30 | 92,4 | 0,00138 |

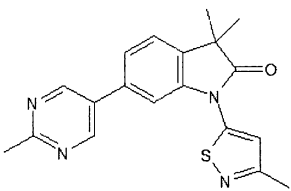
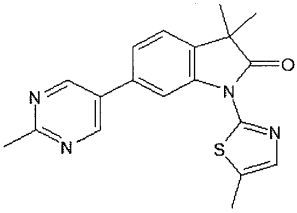
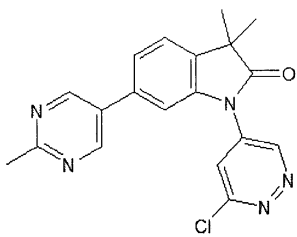
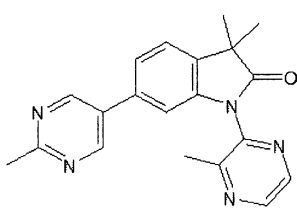
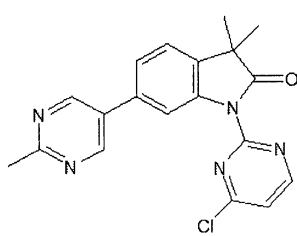
|    |                                                                                     |       |    |       |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|---------|
| 94 |    | 1,164 |    |       |         |
| 95 |    | 0,047 | 30 | 76,92 | 0,00194 |
| 96 |   | 0,154 |    |       |         |
| 97 |  | 0,102 | 30 | 78,55 | 0,00073 |
| 99 |  | 4,329 |    |       |         |

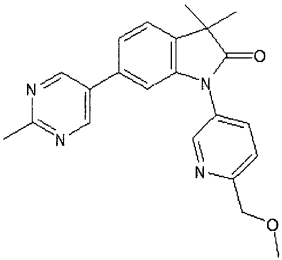
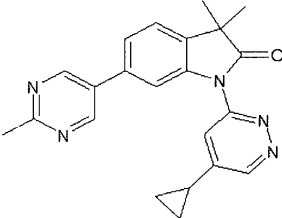
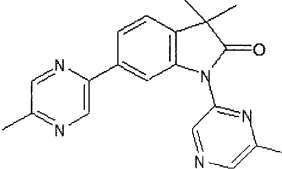
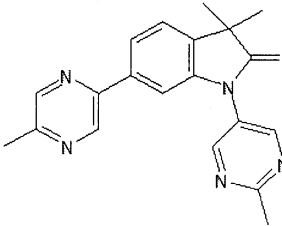
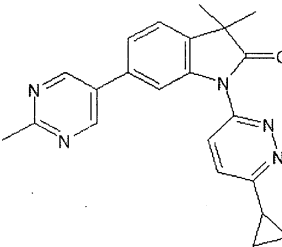
|     |                                                                                     |        |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--|--|--|
| 101 |    | 2,401  |  |  |  |
| 102 |    | 10,177 |  |  |  |
| 103 |   | 18,351 |  |  |  |
| 105 |  | 6,996  |  |  |  |
| 106 |  | 0,481  |  |  |  |

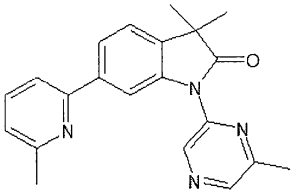
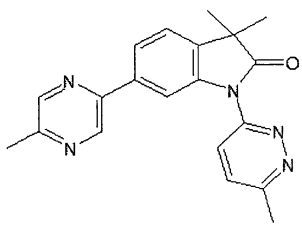
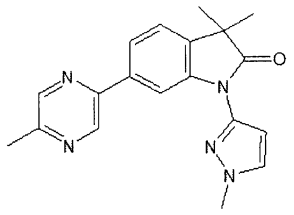
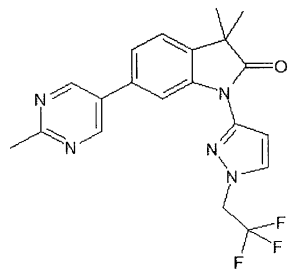
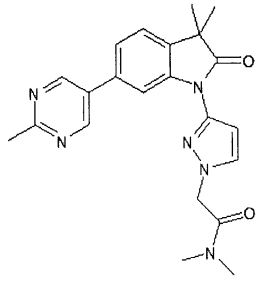
|     |                                                                                     |       |    |      |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 107 |    | 2,188 |    |      |         |
| 108 |    | 1,900 |    |      |         |
| 109 |   |       | 30 | 51,3 | 0,01247 |
| 110 |  |       | 30 | 58,5 | 0,04156 |
| 111 |  |       | 30 | 51   | 0,02613 |

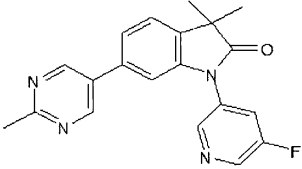
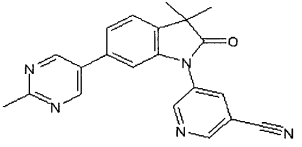
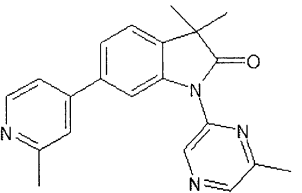
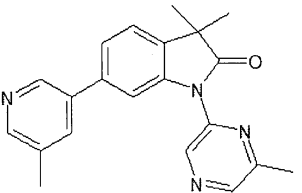
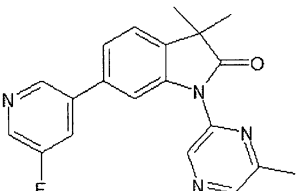
|     |                                                                                     |       |    |      |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 113 |    | 0,203 | 30 | 91,1 | 0,00097 |
| 114 |    | 0,456 |    |      |         |
| 115 |   | 0,144 |    |      |         |
| 116 |  | 0,230 | 30 | 92,8 | 0,00068 |
| 117 |  | 0,035 |    |      |         |

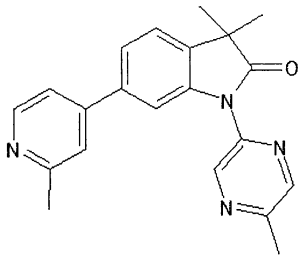
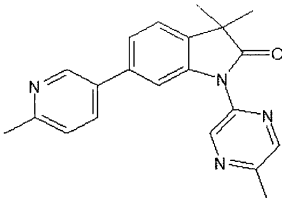
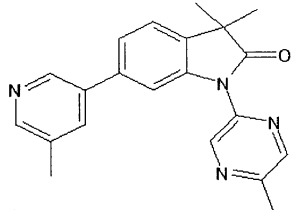
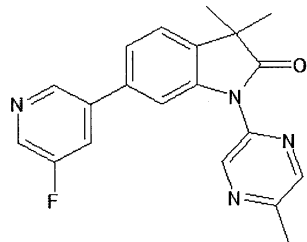
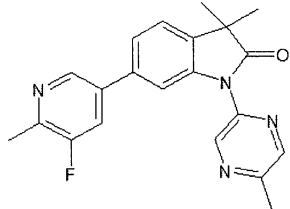
|     |                                                                                     |       |    |      |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 119 |    | 0,335 |    |      |         |
| 120 |    | 3,598 | 30 | 90,8 | 0,00097 |
| 121 |   | 0,669 |    |      |         |
| 122 |  | 0,626 |    |      |         |
| 123 |  | 0,694 |    |      |         |

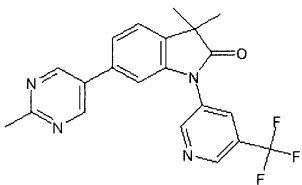
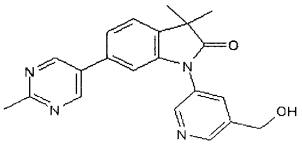
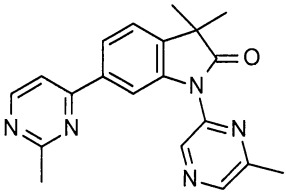
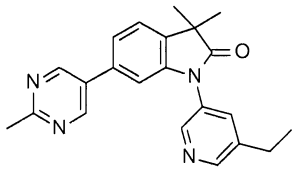
|     |                                                                                     |       |    |      |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|------|---------|
| 124 |    | 0,226 | 30 | 53,3 | 0,00753 |
| 125 |    | 0,132 | 30 | 52   | 0,01511 |
| 126 |   | 2,206 | 30 | 74,7 | 0,00504 |
| 127 |  | 7,728 | 30 | 72,8 | 0,00906 |
| 128 |  | 0,851 |    |      |         |

|     |                                                                                     |       |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--|--|--|
| 129 |    | 0,887 |  |  |  |
| 130 |    | 2,368 |  |  |  |
| 132 |   | 2,454 |  |  |  |
| 133 |  | 4,785 |  |  |  |
| 134 |  | 0,036 |  |  |  |

|     |                                                                                     |       |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--|--|--|
| 135 |    | 2,281 |  |  |  |
| 137 |    | 4,073 |  |  |  |
| 138 |   | 5,788 |  |  |  |
| 139 |  | 0,140 |  |  |  |
| 141 |  | 1,115 |  |  |  |

|     |                                                                                     |       |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--|--|--|
| 142 |    | 0,765 |  |  |  |
| 143 |    | 0,070 |  |  |  |
| 144 |   | 3,509 |  |  |  |
| 145 |  | 0,337 |  |  |  |
| 146 |  | 2,133 |  |  |  |

|     |                                                                                     |       |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--|--|--|
| 147 |    | 9,003 |  |  |  |
| 148 |    | 0,402 |  |  |  |
| 149 |   | 0,207 |  |  |  |
| 150 |  | 1,484 |  |  |  |
| 151 |  | 0,037 |  |  |  |

|     |                                                                                     |       |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--|--|--|
| 152 |    | 0,317 |  |  |  |
| 153 |    | 0,291 |  |  |  |
| 154 |   | 4,47  |  |  |  |
| 156 |  | 0,30  |  |  |  |

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

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 bao gồm nhiều thuốc tham chiếu đã được phê chuẩn về mặt lâm sàng, được phân nhóm theo dấu hiệu. Theo cách này, các hiệu quả được lý đối với thần kinh của hợp chất thử nghiệm có thể được dự đoán bằng tính tương tự của chúng với nhóm hợp chất chính, như thuốc chống loạn tâm thần, chống lo âu và chống trầm cảm. Phương pháp này hoàn toàn phù hợp để sàng lọc các tập hợp thuốc hiện có hoặc các thuốc đang thử nghiệm có được lý

thần kinh chưa được biết trước đây, điều này có thể thúc đẩy việc phát triển những liệu pháp mới và bất ngờ dùng để điều trị các rối loạn tâm thần.

Một số hợp chất theo sáng chế được tiêm trong màng bụng ở những liều khác nhau 15 phút trước khi thử nghiệm. Ít nhất 8 con chuột được sử dụng trong mỗi nhóm điều trị. Các video số của các đối tượng đã được xử lý bằng thuật toán vision bằng máy tính để trích ra kết quả tần suất sử dụng và thời gian tồn tại của của nhiều trạng thái hành vi khác nhau sau 2000 lần đo không độc lập. Các kết quả của việc phân loại này được thể hiện bằng biểu đồ cột cho mỗi hợp chất và liều (mg/kg), trong đó trục Y là xác suất tương đối mà hợp chất thử nghiệm sẽ thể hiện hiệu lực đối với một chỉ định cụ thể của CNS.

Các biểu đồ cột của các hợp chất ví dụ 9, 25, 48 và 53 ở liều là 5 mg/kg được thể hiện trong Fig.1. Để so sánh, các dấu hiệu hành vi của thuốc chống loạn tâm thần không điển hình clozapin, olanzapin và risperidon được thể hiện trong Fig. 2. Các hợp chất của sáng chế thể hiện các dấu hiệu tương tự với các dấu hiệu của thuốc chống loạn tâm thần không điển hình. Một phân tích độc lập được thực hiện đối với các số liệu không được phân loại để xác định độ tương đồng của các hợp chất ví dụ để làm hoạt hóa các liều thuốc chống loạn tâm thần không điển hình đã biết. Đối với phân tích này, các tác giả sáng chế sử dụng mức phân biệt làm thước đo khả năng tách giữa hai thuốc, tức là "khả năng phân biệt" của một thuốc này so với một thuốc khác. Tỷ lệ bằng 50% (hoặc 0,5) tương ứng với không khả năng phân biệt. Các số liệu theo kinh nghiệm đã cho thấy rằng tỷ lệ ngưỡng để tách chắc chắn nằm ở trên 70% tức là, hai thuốc thể hiện mức phân biệt là 70% hoặc thấp hơn được coi là tương tự, trong khi mức phân biệt cao hơn 70% chỉ ra rằng hai thuốc là không tương tự nhau. Bảng dưới đây thể hiện phân tích độ tương đồng của các hợp chất được chọn của sáng chế đối với một vài thuốc chống loạn tâm thần không điển hình. Trong hầu hết các trường hợp, các hợp chất ví dụ thể hiện tính tương đồng đối với risperidon, clozapin và olanzapin có mức phân biệt là (0,70).

Bảng 2: Phân tích độ tương đồng của các hợp có công thức I (ở 5 mg/kg) thể hiện tác dụng trong SmartCube®

|  |          |           |            |
|--|----------|-----------|------------|
|  | Clozapin | Olanzapin | Risperidon |
|--|----------|-----------|------------|

|          |      |      |      |
|----------|------|------|------|
| Ví dụ 9  | 0,65 | 0,66 | 0,69 |
| Ví dụ 25 | 0,61 | 0,62 | 0,74 |
| Ví dụ 48 | 0,58 | 0,61 | 0,67 |
| Ví dụ 53 | 0,59 | 0,61 | 0,62 |

Do đó, có thể giả sử rằng các hợp chất sáng chế có tác dụng tương tự như thuốc chống loạn tâm thần không điển hình đã biết.

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

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của nó có thể được xử lý với các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ trơ về mặt dược phẩm để bào chế các chế phẩm dược. Lactoza, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó và các chất tương tự có thể được sử dụng, ví dụ, như các chất mang cho các viên nén, các viên nén được bao, viên bao đường và các viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho các viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, các rượu polyhydric bán rắn và lỏng và các chất mang tương tự; tùy thuộc vào bản chất của hoạt chất, tuy nhiên, trong một số trường hợp thường không cần chất mang của viên nang gelatin mềm. Các chất mang thích hợp để sản xuất dung dịch và si rô là, ví dụ, nước, rượu polyhydric, sucroza, đường nghịch chuyển, glucoza và các chất mang tương tự. Các chất phụ trợ, như các rượu, rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật và các chất mang tương tự, có thể được sử dụng cho dung dịch tiêm chứa nước của các muối tan được trong nước của các hợp có công thức (I), nhưng về quy tắc là không cần thiết. Các chất mang thích hợp cho các viên đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, rượu polyhydric bán lỏng hoặc lỏng và các chất mang tương tự.

Ngoài ra, các chế phẩm được có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất ổn định, các tác nhân tạo ẩm, các chất nhũ hóa, các chất tạo ngọt, các chất màu, các hương liệu, các muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, các tác nhân che mùi hoặc các chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Như nêu trên, các thuốc chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các muối được dụng của nó và tá dược không có tác dụng trị liệu cũng là đối tượng của sáng chế, là quy trình để bào chế thuốc mà bao gồm bước đưa 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 trị liệu khác vào dạng liều y lý cùng với một hoặc nhiều chất mang không có tác dụng trị liệu. Các hợp chất hoạt tính cũng có thể được sử dụng ở dạng tiền dược chất của chúng.

Như được đề cập thêm trước đây, việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh nêu trên cũng là mục đích của sáng chế.

Liều có thể thay đổi trong giới hạn rộng và tất nhiên sẽ phù hợp với từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Thông thường, liều hữu hiệu để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 mg/kg/ngày, với liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg/ngày là được ưu tiên cho tất cả các dấu hiệu được mô tả. Liều hằng ngày cho người lớn có cân nặng 70 kg tương ứng nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1400 mg trong một ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7 đến 700 mg trong một ngày.

Bào chế được phẩm chứa các hợp chất của sáng chế:

Các viên nén chứa thành phần sau được bào chế 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 bằng nước tinh khiết.
2. Làm khô các hạt ở nhiệt độ 50°C.
3. Cho các hạt qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Bổ sung thành phần 5 và trộn trong ba phút; dập bằng máy dập viên thích hợp.

Các viên nang chứa thành phần sau được bào chế:

| Thành phần              | mg/viên nang |     |     |     |
|-------------------------|--------------|-----|-----|-----|
|                         | 5            | 25  | 100 | 500 |
| Hợp chất có công thức I | 5            | 25  | 100 | 500 |
| Lactoza ngậm nước       | 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 thiết bị trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Thêm các thành phần 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Nạp vào viên nang thích hợp.

Hợp chất có công thức I, lactoza và tinh bột ngô đầu tiên được trộn trong thiết bị trộn và sau đó trong máy nghiền. Hỗn hợp này được đưa trở lại thiết bị trộn; thêm bột talc vào hỗn hợp và trộn kỹ. Hỗn hợp này được nạp bằng máy thành viên nang thích hợp, ví dụ, viên nang gelatin cứng.

Dung dịch tiêm chứa các thành phần sau được bào chế:

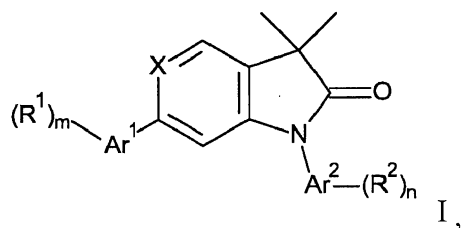
| Thành phần              | mg/dung dịch tiêm               |
|-------------------------|---------------------------------|
| Hợp chất có công thức I | 3                               |
| Polyetylen Glycol 400   | 150                             |
| Axit axetic             | điều chỉnh vừa đủ đến độ pH 5,0 |
| dung dịch nước để 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 để tiêm (phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0 ml bằng cách bổ sung lượng nước dư. Dung dịch này được lọc, được nạp vào lọ nhỏ bằng cách sử dụng vỏ thích hợp và được làm vô trùng.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

Ar<sup>1</sup> là phenyl hoặc nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại, được chọn từ N, S hoặc O, trong đó nguyên tử khác loại N trong nhóm heteroaryl có thể được oxy hóa thành N<sup>+</sup>-(O<sup>-</sup>);

R<sup>1</sup> là C<sub>1-7</sub>-alkyl, halogen, xyano hoặc xycloalkyl;

Ar<sup>2</sup> là nhóm heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, chứa một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại, được chọn từ N, S hoặc O, trong đó nguyên tử khác loại N trong nhóm heteroaryl có thể được oxy hóa thành N<sup>+</sup>-(O<sup>-</sup>), hoặc là benzo[b]thiophenyl;

R<sup>2</sup> là hydro, C<sub>1-7</sub>-alkyl, halogen, xyano, C<sub>1-7</sub>-alkyl được thế bằng hydroxyl, C<sub>1-7</sub>-alkyl được thế bằng halogen, C<sub>1-7</sub>-alkyl được thế bằng amino, C<sub>1-7</sub>-alkyl được thế bằng C<sub>1-7</sub>-alkoxy, C<sub>1-7</sub>-alkyl được thế bằng amit, hoặc là xycloalkyl;

X là CH hoặc N;

n bằng 1 hoặc 2;

m bằng 1 hoặc 2;

cũng như với muối được dụng của nó, với hỗn hợp raxemic, 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 của nó.

2. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó X là CH.

3. Hợp chất có công thức I theo điểm 2, trong đó cả hai nhóm Ar<sup>1</sup> và Ar<sup>2</sup> là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại, được chọn từ N, S hoặc O.

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

- 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridin-4-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridin-3-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(2-metylpyridin-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyrimidin-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1,6-bis(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyridin-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(6-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-4-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1,6-bis(2-metylpyridin-4-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-flopyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyridin-4-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-flo-2-metylpyridin-4-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)picolinonitril;  
 1-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(6-xyclpropylpyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridin-2-yl)indolin-2-on;  
 1-(2-flopyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(3-flopyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2-flo-5-metylpyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyridazin-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(3-clopyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyridin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyridin-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(4-metylpyridin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(6-methylpyridin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(4-methylpyrimidin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 -(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4,5-dimethylpyridin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(5,6-dimethylpyridin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(5,6-dimethylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridazin-3-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrimidin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(4-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1,6-bis(5-methylpyrimidin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1,6-bis(5-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(pyrimidin-4-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-xylopropylpyrazin-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)pyrazin-2-carbonitril;  
 1-(6-xylopropylpyrazin-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4,5-dimethylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4,5-dimethylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4,6-dimethylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 5-(3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-2-oxoindolin-6-yl)-2-methylpyrimidin 1-oxit;  
 1-(2-(hydroxymethyl)pyrimidin-5-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-[2-(aminometyl)pyrimidin-5-yl]-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indol-2-on;  
 3-(3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-metylpyridazin 1-oxit;  
 3-(3,3-dimetyl-6-(2-metyl-1-oxidopyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-6-metylpyridazin 1-oxit;  
 1-(2-(flometyl)pyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(6-metylpyridazin-3-yl)-6-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;  
 6-(4-flophenyl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;  
 1-(5-clopyrimidin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2,6-diclopyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-clopyrazin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indol-2-on;  
 1-(6-clopyridazin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(2-clo-6-metylpyridin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1-(pyridazin-4-yl)indolin-2-on;  
 1-(6-clo-2-metylpyrimidin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(5-metylpyridazin-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(6-clopyridazin-4-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-1-(3-metylpyrazin-2-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(4-clopyrimidin-2-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(6-(metoxymetyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-xyclopropylpyridazin-3-yl)-3,3-dimetyl-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)-1-(6-metylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimetyl-6-(5-metylpyrazin-2-yl)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(6-cyclopropylpyridazin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(6-methyl-2-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-4-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(5-methylpyrazin-2-yl)-1-(6-methylpyridazin-3-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-flopyridin-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)nicotinonitril;  
 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(5-methyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(5-flo-3-pyridyl)-3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(6-methyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-6-(5-methyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(5-flo-3-pyridyl)-3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 6-(5-flo-6-methyl-3-pyridyl)-3,3-dimethyl-1-(5-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-4-yl)indolin-2-on;  
 5-[3,3-dimethyl-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-2-oxo-indolin-6-yl]pyrimidin-2-carbonitril;  
 hoặc  
 1-(5-etylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on.

5. Hợp chất có công thức I theo điểm 2, trong đó  $Ar^1$  là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại, được chọn từ N, S hoặc O, và  $Ar^2$  là nhóm heteroaryl có năm cạnh, chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại, được chọn từ N, S hoặc O.

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

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-flopyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-flopyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(5-methylthiophen-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 1-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(5-ethylpyridin-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(1,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(1H-pyrazol-4-yl)indolin-2-on;  
 1-(1H-imidazol-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(4-methyl-1H-imidazol-2-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(3-methylisoxazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 1-(1H-imidazol-2-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

1-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(2H-tetrazol-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-methylpyridin-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;  
 3,3-dimethyl-1-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(3-methylisothiazol-5-yl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(5-methylthiazol-2-yl)indolin-2-on;  
 1-(1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(5-methylpyrazin-2-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-(1-(2,2,2-trifluoethyl)-1H-pyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 1-(1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on; hoặc  
 2-(3-(3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)-2-oxoindolin-1-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethylaxetamit.

7. Hợp chất có công thức I theo điểm 2, trong đó Ar<sup>1</sup> là nhóm heteroaryl có năm cạnh, chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại, được chọn từ N, S hoặc O, và Ar<sup>2</sup> là nhóm heteroaryl có sáu cạnh, chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại, được chọn từ N, S hoặc O.

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

3,3-dimethyl-6-(4-methylimidazol-1-yl)-1-(6-methyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(4-cyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(2-methyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(4-methylimidazol-1-yl)-1-(2-methyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;

3,3-dimethyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(6-methyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(6-methyl-3-pyridyl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-methyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(4-isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(2-methyl-4-pyridyl)indolin-2-on;  
 6-(4-isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-cyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(4-methylimidazol-1-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylloxazol-5-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on; hoặc  
 3,3-dimethyl-6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on.

9. Hợp chất có công thức I theo điểm 2, trong đó cả hai nhóm  $Ar^1$  và  $Ar^2$  là nhóm heteroaryl có năm cạnh, chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại, được chọn từ N, S hoặc O.

10. Hợp chất có công thức I theo điểm 9, trong đó hợp chất này là:

6-(4-isopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methylpyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-cyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methylimidazol-4-yl)indolin-2-on;  
 6-(4-cyclopropylimidazol-1-yl)-3,3-dimethyl-1-(1-methylpyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methylimidazol-4-yl)-6-(2-methylloxazol-5-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-6-(2-methylloxazol-5-yl)-1-(1-methylpyrazol-3-yl)indolin-2-on;  
 3,3-dimethyl-1-(1-methylimidazol-4-yl)-6-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)indolin-2-on;  
 hoặc  
 3,3-dimethyl-6-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-1-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)indolin-2-on.

11. Hợp chất có công thức I theo điểm 2, trong đó  $Ar^2$  là benzo[b]thiophenyl, và phần tử thế kia là như được mô tả trong điểm 1.

12. Hợp chất có công thức I theo điểm 11, trong đó hợp chất này là 1-(benzo[b]thiophen-4-yl)-3,3-dimethyl-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)indolin-2-on.

13. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó X là N và phần tử thế kia là như được mô tả trong điểm 1.

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

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

3,3-dimetyl-1-(2-metylpyridin-4-yl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

3,3-dimetyl-1-(6-metylpyridazin-3-yl)-6-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on;

3,3-dimetyl-1-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-6-(2-metylpyridin-4-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on; hoặc

6-(4-flophenyl)-3,3-dimetyl-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin-2(3H)-on.

15. Hỗn hợp của hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 cùng với chất chống loạn tâm thần, chất chống trầm cảm, chất chống lo âu hoặc chất ổn định tâm trạng bán trên thị trường đã biết.

16. Hỗn hợp theo điểm 15, trong đó thuốc chống loạn tâm thần có bán trên thị trường là olanzapin (Zyprexa), clozapin (Clozaril), risperidon (Risperdal), aripiprazol (Abilify) hoặc ziprasidon.

17. Hỗn hợp theo điểm 15, trong đó thuốc chống trầm cảm có bán trên thị trường là citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro, Cipralex), paroxetin (Paxil, Seroxat), fluoxetin (Prozac), sertralín (Zoloft, Lustral) duloxetin (Cymbalta), milnacipran (Ixel, Savella), venlafaxin (Effexor), hoặc mirtazapin (Remeron).

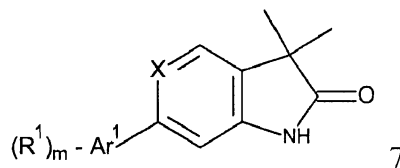
18. Hỗn hợp theo điểm 15, trong đó thuốc chống lo âu có bán trên thị trường là alprazolam (Helex, Xanax, Xanor, Onax, Alprox, Restyl, Tafil, Paxal), chlórdiazepoxit

(Librium, Risolid, Elenium), clonazepam (Rivotril, Klonopin, Iktorivil, Paxam), diazepam (Antenex, Apaurin, Apzepam, Apozeepam, 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, Gabarone, Gralise, Neurontin, Nupentin).

19. Hỗn hợp theo điểm 15, trong đó chất ổn định tâm trạng có bán trên thị trường là Carbamazepin (Tegretol), Lamotrigine (Lamictal), Lithi (Eskalith, Lithane, Lithobid), và axit valproic (Depakote).

20. 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 14 bao gồm bước:

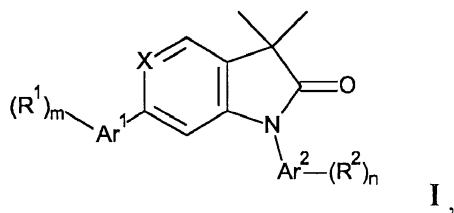
cho hợp chất có công thức:



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 nhóm kia có nghĩa như được mô tả trong điểm 1 và, nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành các muối cộng axit được dụng.

21. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và chất mang có hoạt tính trị liệu để điều trị các bệnh CNS liên quan đến các triệu chứng dương tính (bệnh tâm thần) và âm tính của bệnh tâm thần phân liệt, lạm dụng chất, nghiện rượu và ma túy, rối loạn xung lực cưỡng bức, suy giảm nhận thức, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tâm trạng, trầm cảm nặng, điều trị kháng trầm cảm, rối loạn lo âu,

bệnh Alzheimer, tự kỷ, bệnh Parkinson, đau mạn tính, rối loạn nhân cách ranh giới, bệnh thoái hóa thần kinh, nhiễu loạn giấc ngủ, hội chứng mệt mỏi mạn tính, cứng đờ, bệnh viêm, hen, bệnh Huntington, ADHD, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh động kinh, các tác dụng trong bệnh viêm khớp, bệnh tự miễn, nhiễm virus và nhiễm nấm, các bệnh tim mạch, các bệnh về mắt và các bệnh viêm võng mạc và các vấn đề cân bằng.

FIG. 1

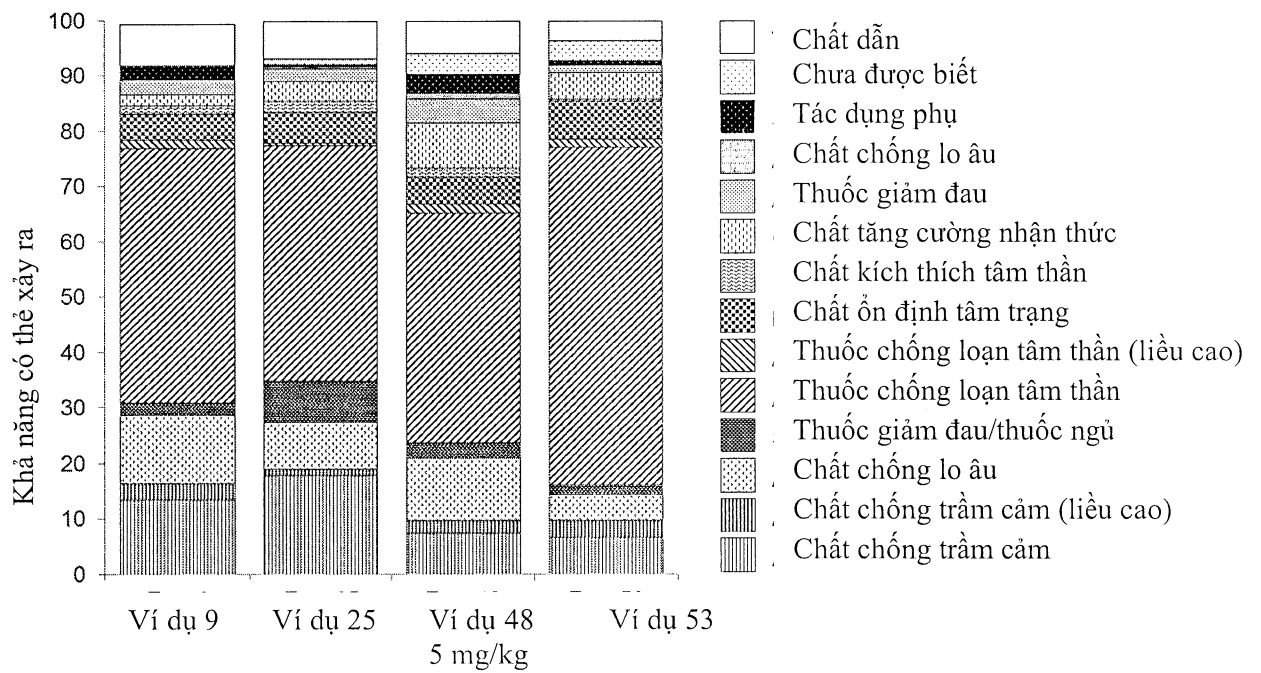


FIG.2

