



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 401/04; A61P 25/00; A61K 31/4439; A61P 1/00 (13) B

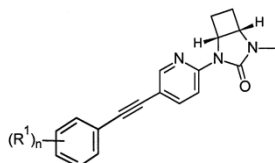


1-0027958

- (21) 1-2017-04419 (22) 31/05/2016
(86) PCT/EP2016/062202 31/05/2016 (87) WO 2016/193234 08/12/2016
(30) 15170401.2 03/06/2015 EP
(45) 25/04/2021 397 (43) 25/06/2018 363A
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) JAESCHKE, Georg (DE); LINDEMANN, Lothar (DE); RICCI, Antonio (IT);
VIEIRA, Eric (CH).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ETYNYL, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất etynyl có công thức I:



I

trong đó:

R¹ là hydro hoặc F;

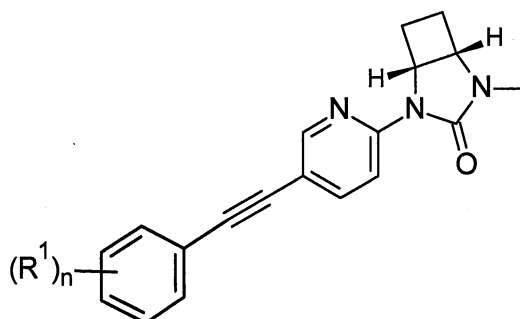
n bằng 1 hoặc 2

hoặc muối cộng axit được dụng của nó.

Các hợp chất có công thức chung I là các chất đối kháng thụ thể glutamat hướng chuyên hóa (các chất điều biến dị lập thể âm) để dùng để điều trị bệnh lo âu và chứng đau, bệnh trầm cảm, hội chứng Fragile-X, các chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh Parkinson, và bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD). Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất etynyl có công thức I:



I

trong đó:

R^1 là hydro hoặc F;

n bằng 1 hoặc 2

hoặc muối cộng axit được dụng của nó.

Các hợp chất được ưu tiên là các hợp chất, trong đó $(R^1)_n$ là hydro, 3-flo, 4-flo hoặc 2,5-diflo. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hiện đã bất ngờ phát hiện ra rằng hợp chất có công thức chung I là chất đối kháng thụ thể glutamat hướng chuyển hóa (NAM = negative allosteric modulators: chất điều biến dị lập thể âm). Các hợp chất có lõi chính tương tự nhìn chung đã được mô tả làm chất điều biến dị lập thể dương của thụ thể mGluR5. Bất ngờ là, đã phát hiện ra rằng các chất đối kháng mGluR5 hiệu nghiệm cao thu được thay vì các chất điều biến dị lập thể dương mGluR5, có đặc tính dược lý hoàn toàn đối ngược nếu so với các chất điều biến dị lập thể dương.

Chất điều biến dị lập thể dương (positive allosteric modulator: PAM) của mGluR5 làm hoạt tính của thụ thể tăng (sự huy động Ca^{2+}) khi có mặt nồng độ glutamat không đổi, trong khi chất đối kháng biến cấu (chất điều biến dị lập thể âm, NAM) làm giảm sự hoạt hóa thụ thể. Các hợp chất có công thức I được phân biệt

bằng các đặc tính có giá trị trị liệu. Chúng có thể được sử dụng để điều trị bệnh lo âu và chứng đau, bệnh trầm cảm, hội chứng Fragile-X, các chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh Parkinson, và bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD).

Trong hệ thần kinh trung ương (CNS), quá trình dẫn truyền các kích thích diễn ra thông qua sự tương tác của chất truyền thần kinh, mà được truyền đi bởi noron, với thụ thể thần kinh.

Glutamat là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chính trong não và đóng vai trò duy nhất trong rất nhiều chức năng hệ thần kinh trung ương (CNS). Các thụ thể tiếp nhận kích thích phụ thuộc glutamat được chia thành hai nhóm chính. Nhóm chính thứ nhất, gọi là các thụ thể hướng ion, tạo ra các kênh ion được kiểm soát bằng phối tử. Các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa (mGluR) thuộc nhóm chính thứ hai và, ngoài ra, còn thuộc họ các thụ thể kết cặp với protein G.

Hiện tại, tám thành viên khác nhau của mGluR này đã được biết và trong số đó, có một số thành viên có các kiểu phụ. Dựa trên độ tương đồng về trình tự, cơ chế tải nạp tín hiệu và độ chọn lọc chủ vận của chúng, tám thụ thể này có thể được chia tiếp thành ba phân nhóm:

mGluR1 và mGluR5 thuộc nhóm I, mGluR2 và mGluR3 thuộc nhóm II và mGluR4, mGluR6, mGluR7 và mGluR8 thuộc nhóm III.

Chất điều biến dị lập thể âm của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa, thuộc nhóm thứ nhất, có thể được sử dụng để phòng hoặc điều trị rối loạn thần kinh cấp tính và/hoặc mạn tính như bệnh Parkinson, hội chứng Fragile-X (Fragile-X syndrome), các rối loạn tự kỷ, các rối loạn nhận thức và các chứng thiếu trí nhớ, cũng như đau mạn tính và cấp tính và bệnh trào ngược dạ dày thực quản (gastroesophageal reflux disease: GERD).

Các chỉ định có thể điều trị khác là chức năng não bị hạn chế do phẫu thuật hoặc cấy ghép nối tắt gây ra, nguồn cung cấp máu cho não bị hạn chế, các tổn thương cột sống, các tổn thương đầu, chứng thiếu oxy máu do có thai, chứng ngừng tim và giảm glucoza huyết. Các chỉ định có thể điều trị khác là bệnh thiếu máu cục bộ, chứng múa giật Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), chứng sa sút trí tuệ do AIDS gây ra, các tổn thương mắt, bệnh võng mạc, bệnh Parkinson tự phát hoặc bệnh Parkinson do thuốc gây ra cũng như các tình trạng bệnh lý mà dẫn đến

các chức năng thiếu hụt glutamat, ví dụ, chứng co cứng cơ, chứng co giật, chứng nhức nửa đầu, chứng không kiềm chế được tiểu tiện, chứng nghiện nicotin, chứng nghiện opiat, bệnh lo âu, chứng nôn, chứng rối loạn vận động và bệnh trầm cảm.

Các rối loạn có nguyên nhân hoàn toàn do hoặc một phần do mGluR5 là, ví dụ, quá trình thoái hóa hệ thần kinh cấp tính, do chấn thương và mạn tính, như bệnh Alzheimer, chứng sa sút trí tuệ tuổi già, bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ và bệnh đa xơ cứng, bệnh tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt và bệnh lo âu, bệnh trầm cảm, chứng đau và chứng nghiện thuốc (Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)).

Chất đối kháng mGluR5 chọn lọc đặc biệt hữu dụng cho việc điều trị các rối loạn trong đó sự giảm hoạt hóa thụ thể mGluR5 là mong muốn, như bệnh lo âu và chứng đau, bệnh trầm cảm, hội chứng Fragile-X, các chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh Parkinson, và bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I và muối được dụng của nó, hợp chất nêu trên là hoạt chất làm thuốc và quy trình điều chế các hợp chất này. Các mục đích khác của sáng chế là đề xuất thuốc chứa hợp chất theo sáng chế và quy trình bào chế thuốc này cũng như sử dụng hợp chất này để kiểm soát hoặc ngăn ngừa rối loạn do thụ thể mGluR5 (NAM) gây ra, là bệnh lo âu và chứng đau, bệnh trầm cảm, hội chứng Fragile-X, các chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh Parkinson, và bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), và chứng bệnh tương ứng, để bào chế thuốc tương ứng.

Các hợp chất của sáng chế nhìn chung đã được mô tả trong tài liệu viện dẫn 1 (WO2011128279) làm chất điều biến dị lập thể dương của thụ thể mGluR5. Hầu hết các hợp chất tương tự được minh họa được gắn vào vòng có 5 hoặc 6 cạnh. Bất ngờ là, đã phát hiện ra rằng các hợp chất có cỡ vòng nhỏ hơn, vòng có 4 cạnh, và có cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối của vòng hai vòng (1R,5S), là các chất đối kháng mGluR5 có mức hiệu nghiệm cao, có đặc tính dược lý hoàn toàn ngược với đặc tính dược lý được mô tả trong WO2011128279 nếu so với các chất điều biến dị lập thể dương.

Một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức I, ví dụ các hợp chất sau:

(1S,5R)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on;

(1R,5S)-2-(5-((4-flophenyl)etynyl)pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on;

(1R,5S)-2-(5-((3-flophenyl)etynyl)pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on; hoặc

(1R,5S)-2-(5-((2,5-diflophenyl)etynyl)pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on.

Sự khác biệt chính giữa chất điều biến dị lập thể dương và âm có thể thấy trên Fig.1. Chất điều biến dị lập thể dương (positive allosteric modulator: PAM) của mGluR5 làm hoạt tính của thụ thể tăng (sự huy động Ca^{2+}) khi có mặt nồng độ glutamat không đổi, trong khi chất đối kháng biến cấu (chất điều biến dị lập thể âm, NAM) làm giảm sự hoạt hóa thụ thể. Ái lực đối với thụ thể trên Fig.1 bằng khoảng 10^{-7} M đối với PAM và nằm trong khoảng từ 10^{-7} M đến 10^{-8} M đối với NAM. Các trị số này cũng có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm liên kết để thay thế phối tử phóng xạ, (= MPEP), xem mô tả thử nghiệm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: So sánh chất điều biến dị lập thể dương (PAM) của mGluR5 và chất đối kháng mGluR5 (chất điều biến dị lập thể âm) (negative allosteric modulator = NAM)).

Fig. 2: Hoạt tính của hợp chất “Ví dụ 2” trong thử nghiệm uống tranh giành theo Vogel ở chuột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các chỉ dẫn dùng thuốc có thể được chỉ định bởi các hợp chất không giống nhau. Các mGluR5-NAM dùng cho chỉ dẫn dùng thuốc trong đó sự giảm hoạt tính của thụ thể quá mức là mong muốn, như bệnh lo âu, chứng đau, hội chứng Fragile-X, các chứng rối loạn phổ tự kỷ, bệnh trào ngược dạ dày thực quản. Mặt khác, các mGluR5-PAM là hữu dụng trong chỉ dẫn dùng thuốc trong đó sự chuẩn hóa hoạt

tính của thụ thể giảm là mong muốn, như ở bệnh loạn tâm thần, bệnh động kinh, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer và các rối loạn nhận thức liên quan, cũng như bệnh xơ não đa u.

Sự khác biệt này có thể được thể hiện trên thực tế, ví dụ, trên mô hình động vật mang bệnh lo âu, như trong “thử nghiệm uống tranh giành theo Vogel ở chuột”, trong đó hợp chất theo Ví dụ 1 thể hiện hoạt tính chống lo âu ở liều hữu hiệu tối thiểu bằng 0,1 mg/Kg trong khi mGluR-PAM lại không mong đợi thể hiện hoạt tính này trong các mô hình động vật này (xem Fig. 2).

Các thử nghiệm sinh học và dữ liệu thử nghiệm:

Thử nghiệm huy động Ca^{2+} nội bào

Dòng tế bào HEK-293 đơn dòng được chuyển nhiễm ổn định bằng cADN mã hóa cho thụ thể mGlu5a ở người được tạo ra; để thử nghiệm với các chất điều biến dị lập thể dương mGlu5 (PAM), dòng tế bào có mức biểu hiện thụ thể thấp và hoạt tính của thụ thể cấu trúc thấp được chọn để phân biệt hoạt tính chủ vận so với hoạt tính PAM. Các tế bào được nuôi cấy theo các phương pháp tiêu chuẩn (Freshney, 2000) trong môi trường Eagle đã được biến đổi của Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagle Medium) có hàm lượng glucoza cao, được bổ sung glutamin 1mM, 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bê đã bị bất hoạt bằng nhiệt, Penixilin/Streptomycin, hygromycin 50 μ g/ml và blastixidin 15 μ g/ml (tất cả các chất thử nuôi cấy tế bào và các chất kháng sinh mua từ Invitrogen, Basel, Thụy sĩ).

Khoảng 24 giờ trước thử nghiệm, 5×10^4 tế bào/lỗ được gieo mầm trong các đĩa 96 lỗ phủ poly-D-lysin, đáy màu đen/trong suốt. Các tế bào này được nạp 2,5 μ M Fluo-4AM trong đệm tải nạp (1xHBSS, 20mM HEPES) trong 1 giờ ở nhiệt độ 37°C và rửa năm lần bằng đệm tải nạp. Các tế bào đã được chuyển vào hệ thống sàng lọc thuốc theo chức năng - Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, Paris, Pháp), và 11 dung dịch pha loãng theo bậc 1/2 log chứa hợp chất thử nghiệm ở nhiệt độ 37°C được bổ sung vào và các tế bào được ủ trong khoảng thời gian từ 10 đến 30 phút kèm theo ghi mức độ phát huỳnh quang. Sau bước ủ trước này, bổ sung chất chủ vận L-glutamat vào các tế bào ở nồng độ tương ứng với EC₂₀ (thông thường khoảng 80 μ M) kèm theo ghi mức độ phát huỳnh quang; để xác định các thay đổi trong đáp ứng của tế bào theo từng ngày, EC₂₀ của

glutamat được xác định ngay trước mỗi thử nghiệm bằng cách ghi đường cong phản ứng liều hoàn chỉnh của glutamat.

Các đáp ứng được tính bằng cách lấy mức phát huỳnh quang tăng cao nhất trừ đi giá trị cơ sở (tức là, mức phát huỳnh quang khi không bổ sung L-glutamat), giá trị cơ sở này được chuẩn hóa theo tác dụng kích thích tối đa thu được ở các nồng độ bão hòa L-glutamat. Các đồ thị được xây dựng theo % kích thích tối đa sử dụng XLfit, một chương trình làm phù hợp đường cong mà vẽ đồ thị lặp đi lặp lại từ các dữ liệu thử nghiệm sử dụng thuật toán Levenburg Marquardt. Sử dụng phương trình phân tích cạnh tranh một điểm: $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, trong đó y là % tác dụng kích thích tối đa, A là y cực tiểu, B là y cực đại, C là EC₅₀, x là log₁₀ của nồng độ hợp chất cạnh tranh và D là độ dốc của đường cong (hệ số Hill). Từ các đường cong này, EC₅₀ (nồng độ mà ở đó thu được tác dụng kích thích bằng nửa mức tối đa), tính được hệ số Hill cũng như mức đáp ứng cực đại theo % tác dụng kích thích tối đa thu được bằng các nồng độ bão hòa của L-glutamat.

Các tín hiệu tích cực thu được khi ủ trước với các hợp chất thử nghiệm PAM (nghĩa là trước khi sử dụng L-glutamat ở nồng độ EC₂₀) là dấu hiệu thể hiện hợp chất thử nghiệm có hoạt tính chủ vận, sự vắng mặt của các tín hiệu này chứng tỏ các hợp chất thử nghiệm không có hoạt tính chủ vận. Nếu sau khi bổ sung L-glutamat ở nồng độ EC₂₀ mà tín hiệu quan sát được giảm đi thì cho thấy hợp chất thử nghiệm có hoạt tính ức chế.

Trong danh sách các ví dụ dưới đây thể hiện các kết quả tương ứng về tất cả các hợp chất, mà tất cả chúng có trị số EC₅₀ nhỏ hơn hoặc bằng 100 nM.

WO2011128279 = Hợp chất tham chiếu 1

Ví dụ	mGlu5 PAM EC ₅₀ [nM]	Hiệu quả [%]
Hợp chất tham chiếu 1; Ví dụ 106	30	42
Hợp chất tham chiếu 1; Ví dụ 109	18	37

Ví dụ 1	bất hoạt	
Ví dụ 2	bất hoạt	
Ví dụ 3	bất hoạt	
Ví dụ 4	bất hoạt	

Thử nghiệm liên kết MPEP:

Đối với các thử nghiệm liên kết, thụ thể mGlu 5a ở người mã hóa cADN được chuyển nhiễm tạm thời vào các tế bào EBNA sử dụng quy trình được mô tả bởi Schlaeger and Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Dịch đồng hóa của màng tế bào được bảo quản ở -80°C cho đến ngày thử nghiệm, tại thời điểm sử dụng chúng được làm tan băng và được tái tạo huyền phù và đồng hóa trong đệm liên kết 15mM Tris-HCl, 120mM NaCl, 100mM KCl, 25mM CaCl_2 , 25mM MgCl_2 ở độ pH=7,4 đến nồng độ thử nghiệm cuối cùng là $20\mu\text{g}$ protein/lỗ.

Đường đẳng nhiệt bão hòa được xác định bằng cách thêm mười hai nồng độ $[^3\text{H}]\text{MPEP}$ (0,04-100nM) vào các màng này (với tổng thể tích bằng $200\mu\text{l}$) trong 1 giờ ở nhiệt độ 4°C . Các thử nghiệm cạnh tranh được thực hiện ở nồng độ cố định là $[^3\text{H}]\text{MPEP}$ (2nM) và các trị số IC_{50} của các hợp chất thử nghiệm được đánh giá sử dụng 11 nồng độ (từ 0,3 đến 10.000nM). Tiến hành các lần ủ trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 4°C .

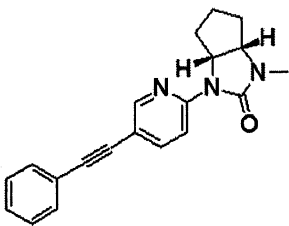
Ở cuối quá trình ủ, các màng được lọc bằng bộ lọc Unifilter (vi đĩa màu trắng 96 lỗ có bộ lọc GF/C liên kết đã được ủ trước trong khoảng thời gian 1 giờ trong PEI 0,1% trong đệm rửa, Packard BioScience, Meriden, CT) có bộ phận thu hoạch Filtermate 96 (Packard BioScience) và rửa 3 lần bằng dung dịch đệm lạnh Tris-HCl 50mM, độ pH=7,4. Liên kết không đặc hiệu được đo khi có mặt $10\mu\text{M}$ MPEP. Đếm hoạt tính phóng xạ bằng bộ lọc (3 phút) trên thiết bị đếm nhấp nháy vi đĩa đếm Packard Top đồng thời ngừng hiệu chỉnh sau khi bổ sung $45\mu\text{l}$ microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Thụy sĩ) và lắc trong khoảng thời gian 20 phút.

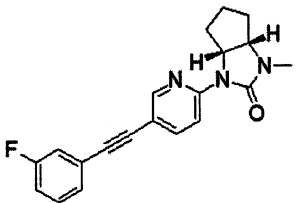
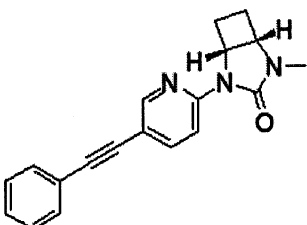
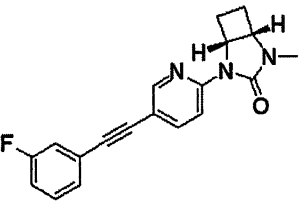
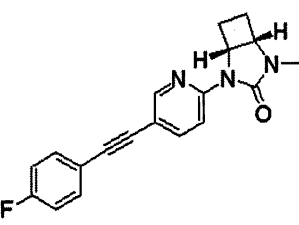
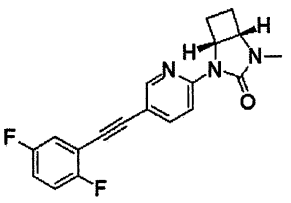
Trong danh mục các ví dụ dưới đây thể hiện các kết quả tương ứng của các hợp chất tất cả có các giá trị EC₅₀ nhỏ hơn hoặc bằng 20 nM.

Ví dụ	Liên kết mGlu5-MPEP EC ₅₀ (nM)
Hợp chất tham chiếu 1; Ví dụ 106	8
Hợp chất tham chiếu 1; Ví dụ 109	12
1	9
2	5
3	4
4	3

So sánh các hợp chất theo sáng chế với hầu hết các hợp chất tương tự được mô tả trong WO2011128279, ví dụ 106 và 109

Như có thể thấy trong bảng dưới đây, các hợp chất theo sáng chế thể hiện profin khác nhau một cách rõ rệt so với hợp chất có cấu trúc tương tự của tình trạng kỹ thuật là có ưu điểm khi các hợp chất này thể hiện hoạt tính NAM mong muốn.

Ví dụ	Cấu trúc	EC ₅₀ (nM) thử nghiệm mGlu5 PAM	Ki (nM) liên kết MPEP	Profin hoạt tính
Hợp chất tham chiếu 1 Ví dụ 106		30	8	PAM

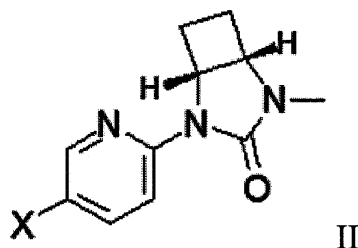
Hợp chất tham chiếu 1 Ví dụ 109		18	37	PAM
1		bất hoạt	9	NAM
2		bất hoạt	5	NAM
3		bất hoạt	4	NAM
4		bất hoạt	3	NAM

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

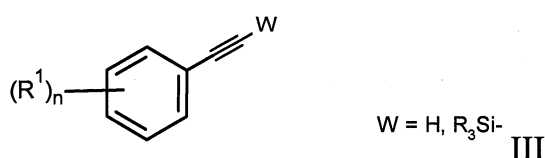
tả trong tài liệu được trích dẫn trong phần mô tả hoặc trong các ví dụ, hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Các hợp chất theo sáng chế có công thức I và các muối được dụng của chúng có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng các biến thể của quy trình được mô tả dưới đây, quy trình này gồm các bước:

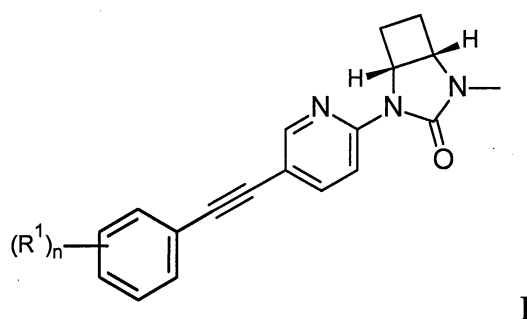
cho hợp chất có công thức II:



trong đó X là nguyên tử halogen được chọn từ brom hoặc iot
phản ứng với aryl-axetylen có công thức III thích hợp:



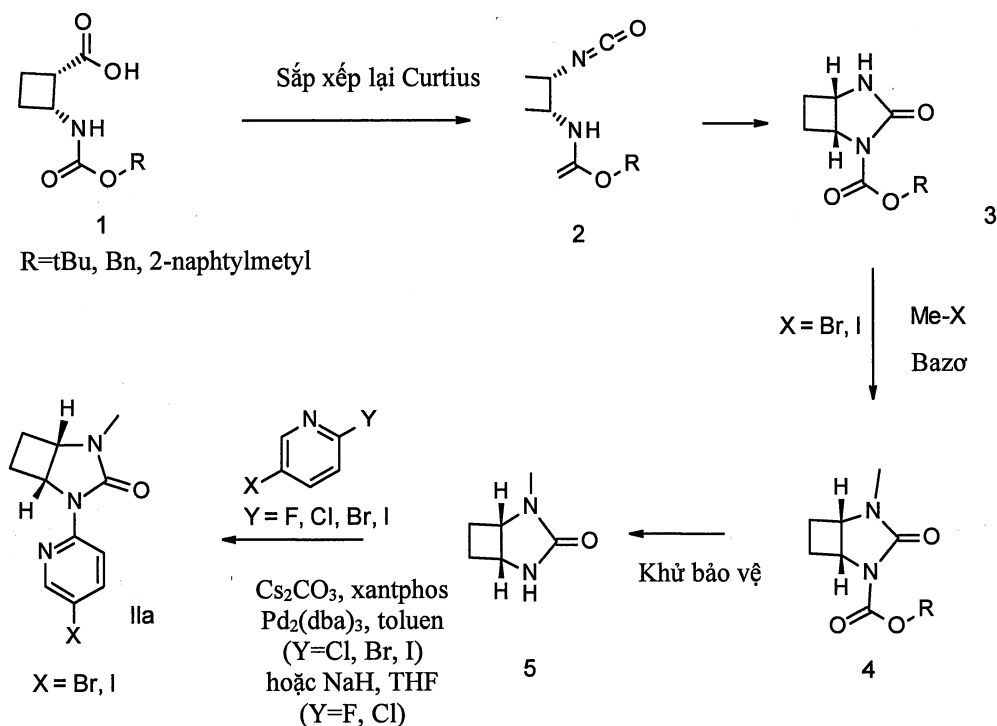
để tạo ra hợp chất có công thức I:



trong đó phần tử thế R¹ được mô tả ở trên, ở dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối như được thể hiện trong công thức I hoặc bằng cách sử dụng công thức II ở dạng racemic, tiếp theo là tách không đối xứng hợp chất có công thức I để tạo ra chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học; và nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành muối cộng axit được dụng.

Việc điều chế các hợp chất có công thức I còn được mô tả chi tiết hơn trong các sơ đồ từ 1 đến 3 và trong các ví dụ từ 1 đến 4.

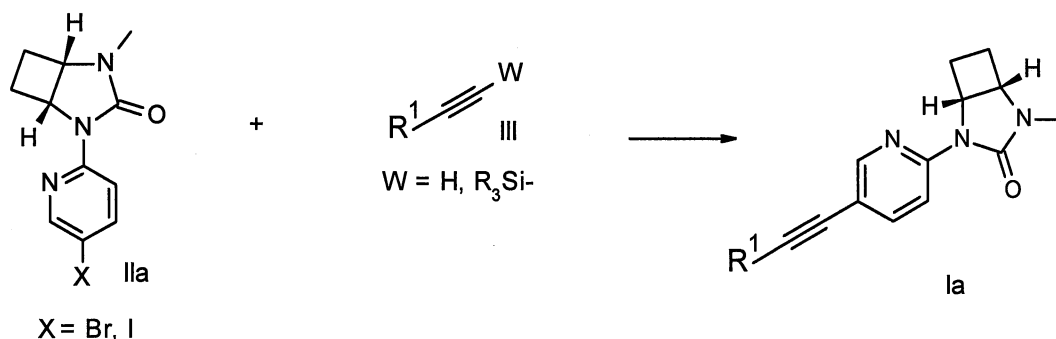
Sơ đồ 1



Việc tổng hợp các hợp chất có công thức IIa được mô tả, trong sơ đồ 1. Hợp chất halo-pyridin có công thức IIa có thể thu được bằng phản ứng có xúc tác paladi của pyridin được halogen hóa 2 lần thích hợp như 2-bromo-5-iodo-pyridin bằng ure vòng được thể thích hợp có công thức 5 (sơ đồ 1). Phản ứng của 2-clo- hoặc 2-flo-pyridin có brom hoặc iot ở vị trí thứ 5 với ure hai vòng có công thức 5 cũng có thể tạo thành hợp chất có công thức IIa bằng phản ứng thế ái nhân thơm bằng cách sử dụng các điều kiện kiềm như ví dụ NaH/THF hoặc xesi carbonat/DMF. Hợp chất có công thức 5 có thể thu được bắt đầu từ axit 2-amino-1-carboxylic được bảo vệ thích hợp có công thức 1 có thể thu được bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả bởi Gorrea & al., Tetrahedron asymmetry, 21, 339(2010). Chức axit của hợp chất có công thức 1 được biến đổi thông qua chất trung gian axylazit thành isoxyanat tương ứng có công thức 2 (sự sắp xếp lại Curtius) sau đó hợp chất này được đóng vòng để tạo ra hợp chất ure hai vòng có công thức 3. Nhóm NH tự do của hợp chất có công thức 3 có thể được methyl hóa theo quy trình tiêu chuẩn để tạo ra hợp chất có công thức 4, hợp chất này sau đó được khử bảo vệ để tạo ra ure vòng có công thức 5. Cũng có thể thu được được hợp chất trung gian tinh

khuyết quang học có công thức từ **2** đến **5** bắt đầu từ axit được bảo vệ tinh khiết quang học có công thức **1** hoặc bằng cách tách hỗn hợp raxemic ở giai đoạn bất kỳ của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng “các quy trình đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết rõ”.

Sơ đồ 2



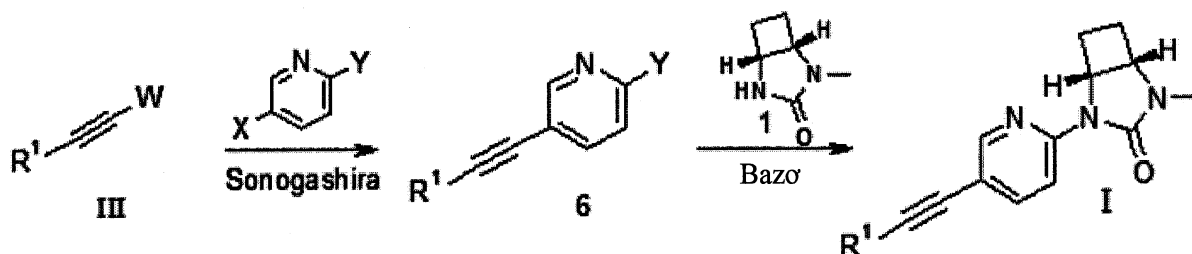
Trong đó R¹ trong sơ đồ này có nghĩa là phenyl được thế bằng (R)_n.

Hợp chất có công thức IIa (X = Br, I) có thể phản ứng với aryl-axetylen thích hợp có công thức III (trong đó W hoặc là hydro hoặc nhóm bảo vệ có thể phân cắt in-situ như nhóm trialkylsilyl hoặc aryldialkylsilyl, tốt hơn là hydro hoặc trimethylsilyl) trong các điều kiện kết cặp có xúc tác paladi (phản ứng Sonogashira) để tạo ra hợp chất có công thức Ia, trong đó phần tử thế R¹ được mô tả ở trên. Một khả năng khác nữa là bao gồm cho hợp chất có công thức IIa phản ứng với trimethylsilyl axetylen để tạo ra hợp chất có công thức Ia, trong đó R¹ là trimethylsilyl và sau đó tiến hành cho Sonogashira thứ hai phản ứng với aryl bromua hoặc aryl iodua thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức I (sơ đồ không được thể hiện).

Trong trường hợp trong đó dẫn xuất của axit amin **1** là ở dạng raxemic, các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra ở giai đoạn đã nêu bất kỳ trong quá trình tổng hợp các hợp chất có công thức I bằng cách sử dụng các quy trình đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Cũng có thể đảo ngược trình tự phản ứng tạo ra các hợp chất có công thức I (sơ đồ 3). Trong trường hợp này, phản ứng Sonogashira giữa dẫn xuất arylaxetylen III và dihalo-pyridin đầu tiên được tiến hành để tạo ra hợp chất arylaxetylen-pyridin có công thức 6 sau đó hợp chất này được ngưng tụ với ure hai vòng có công thức 1 để tạo ra các hợp chất có công thức I.

Sơ đồ 3



Trong đó R^1 trong sơ đồ này có nghĩa là phenyl được thế bằng $(R^1)_n$.

Các muối được dụng của các hợp chất có công thức I có thể được sản xuất dễ dàng theo phương pháp đã biết và có xem xét đến bản chất của hợp chất cần được chuyển hóa thành muối. Các axit vô cơ hoặc hữu cơ như, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric hoặc axit xitric, axit formic, axit fumaric, axit maleic, axit axetic, axit suxinic, axit tartric, axit metansulphonic, axit p-toluensulphonic và axit tương tự thích hợp để tạo ra muối được dụng của hợp chất bazơ có công thức I. Các hợp chất chứa kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, ví dụ, natri, kali, canxi, magie hoặc kim loại tương tự, các amin bazơ hoặc các axit amin bazơ thích hợp để tạo ra các muối được dụng của các hợp chất có tính axit.

Các hợp chất có công thức I và các muối được dụng của chúng là như đã được nêu trên, các chất đối kháng của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa và có thể được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn qua trung gian thụ thể mGluR5, như rối loạn thần kinh cấp và/hoặc mạn tính, rối loạn nhận thức và chứng thiếu trí nhớ, cũng như đau cấp tính và mạn tính. Rối loạn thần kinh có thể điều trị được ví dụ là chứng động kinh, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh lo âu, quá trình thoái hóa hệ thần kinh cấp tính, do chấn thương hoặc mạn tính, như bệnh Alzheimer, chứng sa sút trí tuệ tuổi già, chứng múa giật Huntington, ALS, bệnh đa xơ cứng, sa sút trí tuệ do AIDS gây ra, tổn thương mắt, bệnh vồng mạc, bệnh Parkinson tự phát hoặc bệnh Parkinson do thuốc cũng như các tình trạng bệnh lý mà dẫn đến các chức năng thiếu

hút glutamat, ví dụ như chứng co cứng cơ, chứng co giật, chứng nhức nửa đầu, chứng không kiểm chế được tiểu tiện, chứng nghiện nicotin, chứng loạn tâm thần, chứng nghiện opiat, bệnh lo âu, chứng nôn, chứng rối loạn vận động và bệnh trầm cảm. Các dấu hiệu bệnh có thể điều trị khác là chức năng não bị hạn chế do phẫu thuật hoặc cấy ghép gây ra, nguồn cung cấp máu cho não bị hạn chế, tổn thương tủy sống, tổn thương đầu, chứng giảm oxy máu do có thai, chứng ngừng tim và giảm glucoza-huyết.

Các hợp chất có công thức I và các muối được dụng của chúng đặc biệt hữu ích dùng làm thuốc giảm đau. Các loại chứng đau có thể điều trị được bao gồm chứng đau do viêm như bệnh viêm khớp và bệnh thấp khớp, viêm mạch, chứng đau do bệnh thần kinh như đau dây thần kinh sinh ba hoặc ecpet, chứng đau bệnh thần kinh do đái tháo đường, chứng hỏa thống, chứng tăng cảm đau, chứng đau mạn tính trầm trọng, chứng đau sau phẫu thuật và chứng đau liên quan đến các tình trạng bệnh khác nhau như ung thư, viêm họng, cơn sỏi thận hoặc cơn sỏi mật, kỳ kinh nguyệt, chứng nhức nửa đầu và bệnh gút.

Hoạt tính dược lý của các hợp chất được thử nghiệm sử dụng phương pháp dưới đây:

ADN bổ trợ mã hóa thụ thể mGlu 5a của chuột được chuyển nhiễm tạm thời vào trong các tế bào EBNA bằng cách sử dụng quy trình được mô tả bởi E.-J. Schlaeger and K. Christensen (Cytotechnology 1998, 15, 1-13). Các phép đo $[Ca^{2+}]_i$ được thực hiện trên các tế bào EBNA được chuyển nhiễm mGlu 5a sau khi ủ các tế bào này với Fluo 3-AM (thu được bằng FLUKA, nồng độ cuối cùng bằng $0,5\mu M$) trong 1 giờ ở nhiệt độ $37^{\circ}C$, tiếp theo rửa 4 lần bằng dung dịch đệm thử nghiệm (DMEM được bổ sung muối Hank và 20 mM HEPES. Phép đo $[Ca^{2+}]_i$ được tiến hành bằng cách sử dụng máy đọc tấm ảnh huỳnh quang (fluorometric imaging plate reader: FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, Hoa Kỳ). Khi các hợp chất được đánh giá dưới dạng chất đối kháng, các hợp chất này được thử nghiệm đối với $10\mu M$ glutamat dưới dạng chất chủ vận.

Các đường cong ức chế (chất đối kháng) phù hợp với phương trình logistic bốn tham số tạo ra IC_{50} , và hệ số Hill bằng cách sử dụng đường cong không tuyến

tính lập phù hợp với phần mềm Origin (Microcal Software Inc., Northampton, MA, Hoa Kỳ).

Trị số K_i của các hợp chất được thử nghiệm được tạo ra. Trị số K_i được xác định bằng công thức dưới đây:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{EC_{50}}}$$

trong đó trị số IC_{50} là nồng độ của hợp chất được thử nghiệm tính theo μM mà nhờ đó 50 % tác dụng của hợp chất là trở thành đối kháng. $[L]$ là nồng độ và trị số EC_{50} là nồng độ của các hợp chất tính theo μM gây ra sự kích thích 50%.

Hợp chất theo sáng chế là chất đối kháng thụ thể mGluR 5a. Các hoạt tính của hợp chất có công thức I khi được đo trong thử nghiệm nêu trên nằm trong khoảng $K_i < 100 \mu M$.

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

Các hợp chất có công thức I và các muối được dụng của nó có thể được bào chế cùng với các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ, không có hoạt tính dược lý để bào chế các chế phẩm được. Lactosa, 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 dùng cho các viên nén, các viên nén được bao, các viên thuốc bao đường và các viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho các viên nang gelatin mềm là, ví dụ, các dầu thực vật, các sáp, các chất béo, các rượu polyhydric bán rắn và lỏng và các chất mang tương tự; tuy nhiên, tùy thuộc vào bản chất của hoạt chất, việc không cần chất mang thường được yêu cầu trong trường hợp các viên nang gelatin mềm. Các chất mang thích hợp để sản xuất các dung dịch và các si-rô là, ví dụ, nước, các rượu polyhydric, sucroza, đường nghịch đảo,

glucoza và các chất mang tương tự. Các chất phụ gia, như các rượu, các rượu polyhydric, glyxerol, các dầu thực vật và các chất phụ gia tương tự, có thể được sử dụng cho dung dịch nước tiêm chứa các muối tan trong nước của các hợp chất có công thức I, nhưng về nguyên tắc các chất mang là không cần thiết. Các chất mang thích hợp làm các thuốc 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 chất tạo ẩm, các chất nhũ tương, các chất tạo ngọt, các chất màu, các chất tạo mùi, các muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu, các chất đệm, các chất che mùi hoặc các chất chống oxy hóa. Các chế phẩm này cũng có thể còn 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 bệnh cũng là mục đích của sáng chế, như là quy trình để bào chế các thuốc này, quy trình này bao gồm việc đưa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó và, nếu muốn, một hoặc nhiều chất có giá trị điều trị bệnh vào dạng liều y lý cùng với một hoặc nhiều chất mang không có tác dụng trị bệnh.

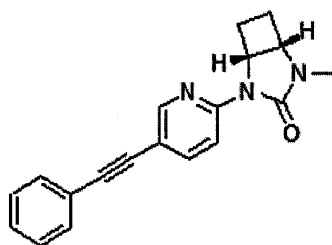
Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn rộng và tất nhiên, sẽ phù hợp với từng yêu cầu trong từng trường hợp cụ thể. Nhìn chung, liều hiệu quả để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa là liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/kg/ngày, với liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5mg/kg/ngày là được ưu tiên cho tất cả chỉ định bệnh đã nêu. Liều hằng ngày cho người lớn có cân nặng 70 kg tương ứng nằm trong khoảng từ 0,7 đến 700mg trong một ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7 đến 350mg một ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được đưa ra để minh họa thêm sáng chế:

Ví dụ 1

(-)-(1S,5R)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-on



Bước 1: Metyl este của axit (rac)-(1SR,2RS)-2-(naphthalen-2-ylmetoxycarbonylamino)xyclobutancarboxylic:

Bổ sung từng giọt diphenylphosphoryl azit (20,7 g, 16,2 ml, 75,1 mmol) vào dung dịch đã được khuấy kỹ của monometyl este của axit (rac)-(cis)-(1RS,2SR)-xyclobutan-1,2-dicarboxylic (CAS: 31420-52-7) (10,8 g, 68,3 mmol), và N-metylmorpholin (7,6 g, 8,26 ml, 75,1 mmol) trong 160 ml 1,2-dicloetan. Sau khi khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 60°C. Bổ sung rượu 2-naphthylmetylic (10,8 g, 68,3 mmol) và đồng (I) clorua (68 mg, 0,68 mmol) và phản ứng này được khuấy trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ 60°C. Phản ứng này được cô trong chân không, phần cặn dạng dầu màu nâu nhạt (51 g) được pha loãng bằng 15 ml diclometan và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (SiO₂ (650g), etyl axetat/heptan 20:80) để tạo ra 16,8 g nguyên liệu không tinh khiết chứa naphthylmetanol chưa được phản ứng. Nguyên liệu này được tinh chế lại (Aminophase, gradien etylaxetat trong heptan từ 0% đến 35%) để tạo ra 11,1 g (52%) hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 314,2 (M+H⁺).

Bước 2: Axit (rac)-(1SR,2RS)-2-(naphthalen-2-ylmetoxycarbonylamino)xyclobutancarboxylic

Bổ sung nước (70 ml) vào dung dịch đã được khuấy kỹ của metyl este của axit (rac)-(1SR,2RS)-2-(naphthalen-2-ylmetoxycarbonylamino) xyclobutancarboxylic (*Ví dụ 1, bước 1*) (4,2 g, 13,4 mmol), trong 20 ml dioxan. Dung dịch này được làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C và bổ sung từng giọt 53,6 ml (26,8 mmol) dung dịch natri hydroxit 0,5M trong khoảng thời gian 5 phút. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng cùng với khuấy mạnh. Dung dịch trong sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C và độ pH được điều chỉnh đến 2,5 bằng cách bổ sung khoảng 13 ml dung dịch axit clohydric 2N. Phản ứng này được xử lý bằng etyl axetat. Sau khi làm khô, lọc và cô trong chân không,

thu được 3,87 g (97%) hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: $m/e = 300,2$ ($M+H^+$).

Bước 3: Naphtalen-2-ylmetyl este của axit (rac)-(1RS,5SR)-3-oxo-2,4-diaza-bixyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic

Dung dịch của axit (rac)-(1SR,2RS)-2-(naphtalen-2-ylmetoxycarbonylamino)xyclobutan-carboxylic (*Ví dụ 1, bước 2*) (2,34 g, 7,82 mmol) và N-metylmorpholin (0,79 g, 0,86 ml, 7,82 mmol) trong 34 ml dicloetan được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó bổ sung từng giọt axit diphenylphosphoric (2,15 g, 1,69 ml, 7,82 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch không màu được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian đó dung dịch này chuyển thành màu vàng nhạt. Dung dịch này sau đó được làm ấm đến 50°C, được khuấy trong 16 giờ và để lạnh. Sau khi xử lý bằng diclometan/nước, các pha hữu cơ được thu gom được bốc hơi đến khô để tạo ra chất rắn màu vàng, chất này được tái kết tinh từ etyl axetat/heptan. Hợp chất nêu ở đề mục (1,86g, 80%) thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: $m/e = 297,3$ ($M+H^+$).

Bước 4: Naphtalen-2-ylmetyl este của axit (rac)-(1RS,5SR)-4-metyl-3 -oxo-2,4-diaza-bixyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic

Bổ sung huyền phù của natri hydrua trong dầu khoáng 60% (0,198 g, 4,96 mmol) vào dung dịch của naphtalen-2-ylmetyl este của axit (rac)-(1RS,5SR)-3-oxo-2,4-diaza-bixyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (*Ví dụ 1, bước 3*) (1,13 g, 3,81 mmol) trong 11ml DMF. Huyền phù này được khuấy trong 35 phút ở nhiệt độ trong phòng (giải phóng khí), sau đó bổ sung iodometan (0,81 g, 0,36 ml, 5,72 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi ngừng phản ứng bằng cách bổ sung 3 ml dung dịch amoni clorua bão hòa và cô trong chân không, phần cặn này được xử lý bằng etyl axetat/nước. Các pha hữu cơ được thu gom được làm khô và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (50 g), rửa giải bằng gradien etyl axetat trong heptan từ 20 đến 100% để tạo ra 0,98 g (82%) dầu không màu, MS: $m/e = 311,2$ ($M+H^+$).

Bước 5: (rac)-(1SR,5SR)-2-metyl-2,4-diaza-bixyclo[3.2.0]heptan-3-on

Dung dịch của naphtalen-2-ylmetyl este của axit (rac)-(1RS,5SR)-4-metyl-3-oxo-2,4-diaza-bixyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (*Ví dụ 1, bước 4*) (0,97 g, 3,13

mmol) trong 15ml metanol được hydro hóa trong 48 giờ trên Pd/C 10% (0,333 g, 0,313 mmol). Dung dịch này được làm sạch bằng argon, chất xúc tác này được lọc ra và rửa bằng ethyl axetat. Phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (20 g), rửa giải bằng gradien ethyl axetat trong heptan từ 50 đến 100% để tạo ra 0,375 g (95%) hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6: (rac)-(1RS,5SR)-2-(5-Iodo-pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diaza-bixyclo[3.2.0]heptan-3-on

Bổ sung huyền phù của natri hydrua trong dầu khoáng 60% (155 mg, 3,86 mmol) vào dung dịch của (rac)-(1SR,5RS)-2-metyl-2,4-diaza-bixyclo[3.2.0]heptan-3-on (Ví dụ 1, bước 5) (375 mg, 2,97 mmol) và 2-flo-5-iodopyridin (683 mg, 3,06 mmol) trong DMF (10 ml). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi ngừng phản ứng bằng cách bổ sung 3 ml dung dịch amoni clorua bão hòa và cô trong chân không để loại bỏ DMF, phần cặn này được xử lý bằng ethyl axetat/nước. Sau khi làm khô và cô trong chân không, phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO₂, 20g) bằng cách sử dụng gradien ethyl axetat trong heptan từ 0% đến 65%. Thu được hợp chất nêu ở đề mục, (549 mg, 56%), dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng, MS: m/e = 330,1 (M+H⁺).

Bước 7: (rac)-(+/-)-(1SR,5RS)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on

Trong lọ vi sóng dung tích 5ml đã hòa tan 110mg (0,33 mmol) (rac)-(1RS,5SR)-2-(5-iodo-pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diaza-bixyclo[3.2.0]heptan-3-on (Ví dụ 1, bước 6) trong 1,5 ml DMF. Thổi khí argon qua dung dịch này. Bổ sung etynylbenzen (73 µl, 68 mg, 0,67 mmol), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (14 mg, 20 µmol), đồng (I) iodua (1,9 mg, 10,0 µmol), triphenylphosphin (1,8 mg, 7,7 µmol) và 107µl triethylamin (101 mg, 140 µl, 1,0 mmol). Dung dịch màu nâu sẫm được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Phản ứng này được xử lý bằng ethyl axetat/nước, làm khô và cô trong chân không. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 20g, gradien EtOAc trong heptan từ 0% đến 50%) để tạo ra 95

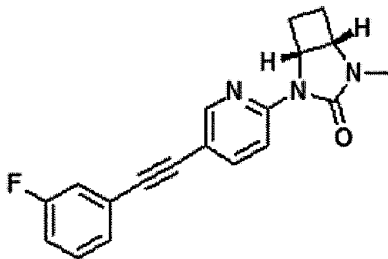
mg (94%) hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn tinh thể màu nâu nhạt, MS: $m/e = 304,2$ ($M+H^+$).

Bước 8: (-)-(1S,5R)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on và (+)-(1R,5S)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on

Hỗn hợp raxemic của (rac)-(+/-)-(1SR,5RS)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on (Ví dụ 1, bước 7) (95mg) được tách ra bằng HPLC không đối xứng: (Chiralpak AD® - 5 cm x 50 cm, 20 mM; isopropanol/heptan 40%, 35 ml/phút, 18 Bar). Việc phát hiện đỉnh được nhận biết bằng cách sử dụng thiết bị phát hiện UV cũng như thiết bị phát hiện quay quang (ORD) ở đó một đỉnh có tín hiệu âm (chất đồng phân đối ảnh (-)), và đỉnh kia có tín hiệu dương (chất đồng phân đối ảnh (+)). Chất đồng phân đối ảnh (-), (-)-(1S,5R)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on (39 mg) thu được dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt, MS: $m/e = 304,1$ ($M+H^+$). Chất đồng phân đối ảnh (+), (-)-(1R,5S)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabixyclo [3.2.0]heptan-3-on (40 mg) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 304,1$ ($M+H^+$).

Ví dụ 2

(-)-(1R,5S)-2-[5-(3-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on

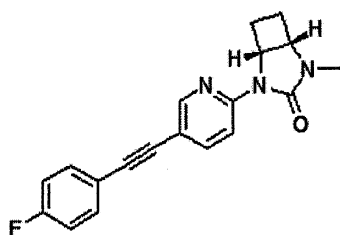


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp chung của Ví dụ 1, bước 7 bắt đầu từ (rac)-(1RS,5SR)-2-(5-iodo-pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on (Ví dụ 1, bước 6) (110 mg) và 1-etylnyl-3-flobenzen để tạo ra 107 mg (96%) nguyên liệu raxemic ((+/-)-(1R,5S)-2-[5-(3-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo [3.2.0]heptan-3-on dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt; MS: $m/e = 322,3$ ($M+H^+$) chất này sau đó được tách ra bằng

HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng các điều kiện tách tương tự như được mô tả trong ví dụ 1, bước 8 để tạo ra các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (-)-(1R,5S)-2-[5-(3-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 322,3$ ($M+H^+$); và chất đồng phân đối ảnh của nó (+)-(1S,5R)-2-[5-(3-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0] heptan-3-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; MS: $m/e = 322,3$ ($M+H^+$).

Ví dụ 3

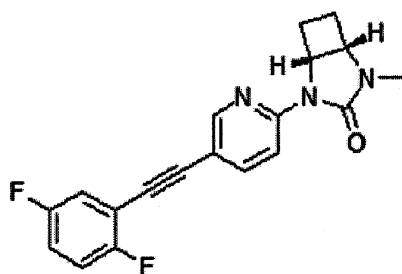
(-)-(1R,5S)-2-[5-(4-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0] heptan-3-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp chung của Ví dụ 1, bước 7 bắt đầu từ (rac)-(1RS,5SR)-2-(5-iodo-pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0] heptan-3-on (Ví dụ 1, bước 6) (110 mg) và 1-etylnyl-4-flobenzen để tạo ra 104 mg (97%) nguyên liệu raxemic ((+/-)-(rac)-(1SR,5RS)-2-[5-(4-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0] heptan-3-on dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt; MS: $m/e = 322,3$ ($M+H^+$) chất này sau đó được tách ra bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng các điều kiện tách tương tự như được mô tả trong ví dụ 1, bước 8 để tạo ra các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (-)-(1R,5S)-2-[5-(4-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: $m/e = 322,3$ ($M+H^+$); và chất đồng phân đối ảnh của nó (+)-(1S,5R)-2-[5-(4-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; MS: $m/e = 322,3$ ($M+H^+$).

Ví dụ 4

(-)-(1R,5S)-2-[5-(2,5-diflo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo [3.2.0]heptan-3-on;



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp chung của Ví dụ 1, bước 7 bắt đầu từ (rac)-(1R,5SR)-2-(5-iodo-pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diaza-bixyclo[3.2.0] heptan-3-on (*Ví dụ 1, bước 6*) (110 mg) và 2-etylnyl-1,4-diflobenzen để tạo ra 110 mg (97%) nguyên liệu raxemic ((+/-)-(rac)-(1SR,5RS)-2-[5-(2,5-diflo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0] heptan-3-on dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu vàng nhạt; MS: m/e = 340,1 (M+H⁺) chất này sau đó được tách ra bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng các điều kiện tách tương tự như được mô tả trong ví dụ 1, bước 8 để tạo ra các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (-)-(1R,5S)-2-[5-(2,5-diflo-phenyl-etylnyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, MS: m/e = 340,1 (M+H⁺); và chất đồng phân đối ảnh của nó (+)-(1S,5R)-2-[5-(2,5-diflo-phenyl-etylnyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; MS: m/e = 340,1 (M+H⁺).

Bào chế dược phẩm:

Ví dụ 1

Viên nén chứa các thành phần sau được bào chế theo phương pháp thông thường:

	<u>mg/viên nén</u>
Thành phần hoạt tính	100
Lactosa bột	95
Tinh bột ngô màu trắng	35
Polyvinylpyrrolidon	8
Tinh bột Na carboxymetyl	10
Magie stearat	2
Khối lượng viên nén	<u>250</u>

Ví dụ 2

Viên nén chứa các thành phần sau được bào chế theo phương pháp thông thường:

	<u>mg/viên nén</u>
Thành phần hoạt tính	200
Lactosa bột	100
Tinh bột ngô màu trắng	64
Polyvinylpyrrolidon	12
Tinh bột Na carboxymetyl	20
Magie stearat	4
Khối lượng viên nén	<u>400</u>

Ví dụ 3

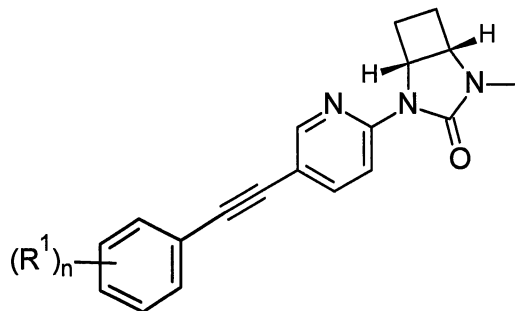
Viên nang chứa thành phần sau được bào chế:

	<u>mg/viên nang</u>
Thành phần hoạt tính	50
Lactosa dạng tinh thể	60
Xenluloza dạng vi tinh thể	34
Bột talc	5
Magie stearat	1
Trọng lượng nạp vào viên nang	<u>150</u>

Thành phần hoạt tính có cỡ hạt thích hợp, lactosa dạng tinh thể và xenluloza dạng vi tinh thể được trộn đồng nhất với nhau, sàng và sau đó bột talc và magie stearat được trộn lẫn. Hỗn hợp cuối cùng được nạp vào viên nang gelatin cứng có kích cỡ phù hợp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

R^1 là hydro hoặc F;

n bằng 1 hoặc 2

hoặc muối cộng axit được dùng của nó.

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

(1S,5R)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabixyclo[3.2.0] heptan-3-on;

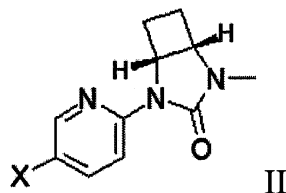
(1R,5S)-2-(5-((4-flophenyl)etynyl)pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diazabixyclo [3.2.0]heptan-3-on;

(1R,5S)-2-(5-((3-flophenyl)etynyl)pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diazabixyclo [3.2.0] heptan-3-on; hoặc

(1R,5S)-2-(5-((2,5-diflophenyl)etynyl)pyridin-2-yl)-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0] heptan-3-on.

3. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I theo điểm 1 hoặc 2, quy trình này bao gồm các bước:

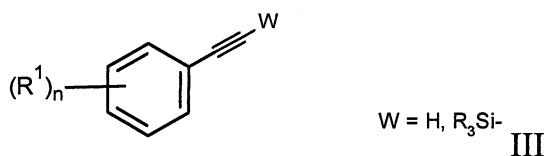
cho hợp chất có công thức II:



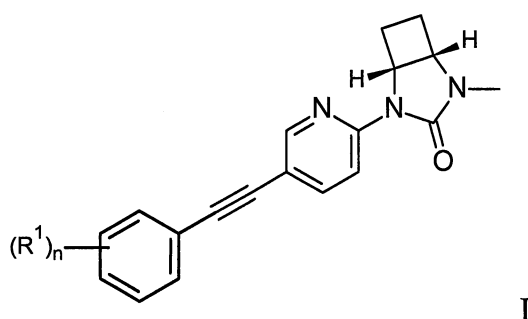
II

trong đó X là nguyên tử halogen được chọn từ brom hoặc iot

phản ứng với aryl-axetylen thích hợp có công thức III:



để tạo ra hợp chất có công thức I:



trong đó phần tử thế R¹ được mô tả ở trên, ở dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối như được thể hiện trong công thức I hoặc bằng cách sử dụng hợp chất có công thức II ở dạng racemic, tiếp theo là tách không đối xứng hợp chất có công thức I để tạo ra chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học; và

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

4. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.

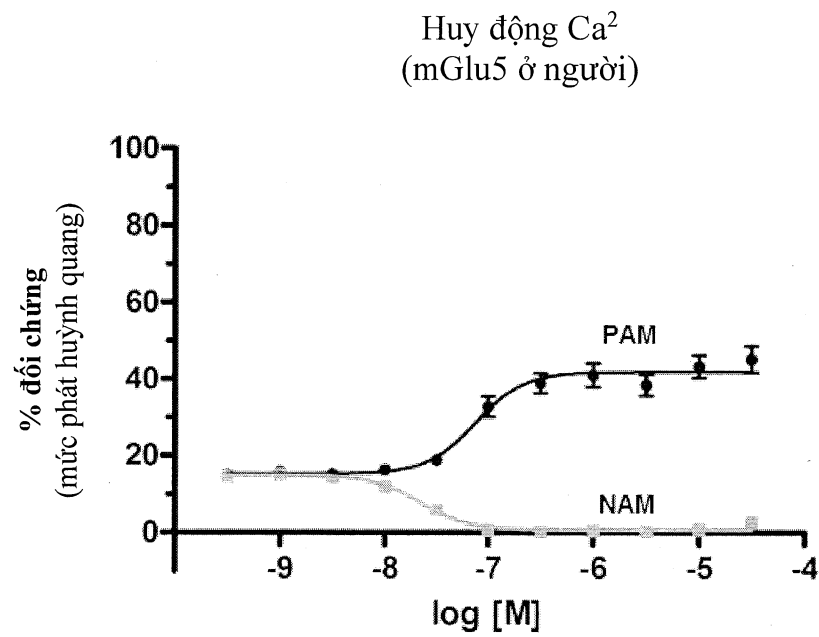
5. Hợp chất:

(-)-(1R,5S)-2-metyl-4-(5-(phenyletynyl)pyridin-2-yl)-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on;

(+)-(1S,5R)-2-[5-(3-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on;

(+)-(1S,5R)-2-[5-(4-flo-phenyletynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on;

(+)-(1S,5R)-2-[5-(2,5-diflo-phenyl-etynyl)-pyridin-2-yl]-4-metyl-2,4-diazabixyclo[3.2.0]heptan-3-on.

Fig. 1**Fig.2**