



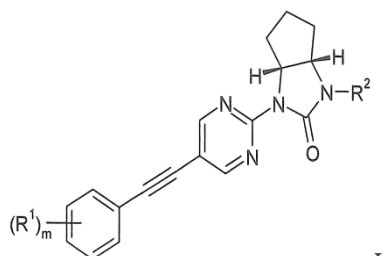
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 403/04; A61K 31/506; A61P 25/00 (13) B



1-0029965

(21) 1-2015-00488 (22) 06/08/2013
(86) PCT/EP2013/066443 06/08/2013 (87) WO 2014/026880 20/02/2014
(30) 12180209.4 13/08/2012 EP
(45) 25/11/2021 404 (43) 25/06/2015 327A
(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
(72) Georg Jaeschke (DE); Lothar Lindemann (DE); Heinz Stadler (CH); Eric Vieira (CH).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ARYLETYNYL PYRIMIDIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất etynyl có công thức I:



I,

trong đó:

R¹ là hydro hoặc halogen;

R² là C₁₋₃-alkyl hoặc -(CH₂)_n-O-CH₃;

n bằng 2 hoặc 3;

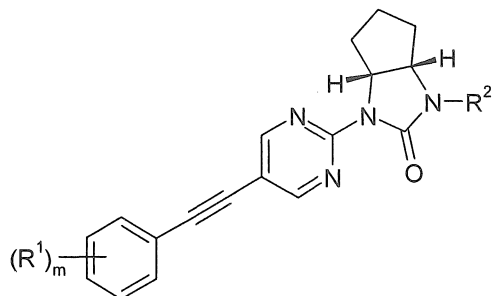
m bằng 1 hoặc 2;

hoặc muối cộng axit được dùng, hỗn hợp raxemic, hoặc chất đồng phân đối ảnh tương ứng và/hoặc chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Đã phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức chung I là các chất điều biến dị lập thể của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa kiểu phụ 5 (mGluR5) có các tính chất được cải thiện để điều trị bệnh tâm thần phân liệt, bệnh về nhận thức, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy hoặc chứng tự kỷ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất etynyl có công thức I:



I,

trong đó:

R^1 là hydro hoặc halogen;

R^2 là C_{1-3} -alkyl hoặc $-(CH_2)_n-O-CH_3$;

n bằng 2 hoặc 3;

m bằng 1 hoặc 2;

hoặc muối cộng axit được dụng, hỗn hợp racemic, 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.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bất ngờ phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức chung I là các chất điều biến dị lập thể của thụ thể glutamat hướng chuyển hóa kiểu phụ 5 (mGluR5) thể hiện các đặc tính hóa sinh, lý hóa và dược động học có nhiều ưu điểm hơn so với các hợp chất của tình trạng kỹ thuật đã biết.

Trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS) quá trình truyền các kích thích diễn ra thông qua sự tương tác của các chất dẫn truyền thần kinh, mà được phát đi từ neuron, bằng thụ thể thần kinh.

Glutamat là chất dẫn truyền thần kinh kích thích chính trong não và đóng vai trò chuyên biệt trong một loạt chức năng của hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS). Các thụ thể kích thích phụ thuộc glutamat được chia thành hai nhóm

chính. Nhóm chính thứ nhất, cụ thể là các thụ thể hướng ion, tạo thành các kênh ion được kiểm soát bằng phối tử. Các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa (metabotropic glutamate receptor - mGluR) thuộc nhóm chính thứ hai và, ngoài ra, thuộc họ các thụ thể liên hợp G-protein.

Hiện tại, đã biết tám thành viên khác nhau của các mGluR này và thậm chí một số trong số này có các kiểu phụ. Theo tính tương đồng trình tự của chúng, các cơ chế tải nạp tín hiệu và độ chọn lọc chủ vận, tám thụ thể này có thể được chia nhỏ 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.

Các phối tử của các thụ thể glutamat hướng chuyển hóa thuộc nhóm thứ nhất có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn thần kinh cấp tính và/hoặc mạn tính như chứng loạn tâm thần, bệnh động kinh, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, các rối loạn nhận thức và thiếu hụt trí nhớ, cũng như chứng đau cấp tính và mạn tính.

Các chỉ định có thể điều trị khác có liên quan là chức năng não bị hạn chế do phẫu thuật hoặc cấy ghép nối tắt gây ra, việc cấp máu cho não bị hạn chế, các tổn thương cột sống, các tổn thương đầu, chứng thiếu oxy huyết 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), bệnh xơ cứng củ (tuberous sclerosis - TSC), chứng sa sút trí tuệ do AIDS, 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 thắt cơ, chứng co giật, chứng đau nửa đầu, chứng đái dầm, chứng nghiện nicotin, chứng nghiện opiat, chứng lo âu, chứng nôn, chứng rối loạn vận động và bệnh trầm cảm.

Các rối loạn có nguyên nhân hoàn toàn 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)).

Hướng nghiên cứu mới để phát triển các chất điều biến chọn lọc là xác định các hợp chất tác động thông qua cơ chế dị lập thể, điều biến thụ thể bằng cách liên kết với vị trí khác vị trí liên kết đồng lập thể có mức bảo toàn mức cao. Các chất điều biến dị lập thể của mGluR5 gần đây thu hút sự quan tâm dưới dạng được chất mới có khả năng thay thế các chất đã biết. Các chất điều biến dị lập thể đã được mô tả, ví dụ, trong các công bố đơn *WO2008/151184*, *WO2006/048771*, *WO2006/129199*, *WO2005/044797* và cụ thể trong *WO2011/128279* cũng như trong tài liệu: *Molecular Pharmacology*, 40, 333 – 336, 1991; *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol 313, No. 1, 199-206, 2005.

Đã được mô tả trong tình trạng kỹ thuật này là các chất điều biến dị lập thể dương. Chúng là các hợp chất mà không làm hoạt hóa trực tiếp các thụ thể bản thân, nhưng đáng chú ý là chúng có khả năng tạo ra các đáp ứng khi kích thích bằng chất chủ vận, làm tăng hoạt lực và làm cho hiệu lực đạt mức cao nhất. Liên kết của các hợp chất này làm tăng ái lực của chất chủ vận ở vị trí glutamat ở vị trí gắn kết đầu tận cùng N ngoại bào của nó. Do đó, việc điều biến dị lập thể sẽ là cơ chế hấp dẫn để tăng cường hoạt hóa các thụ thể sinh lý phù hợp. Hiện nay, có rất ít chất điều biến dị lập thể chọn lọc đối với thụ thể mGluR5. Các chất điều biến thụ thể mGluR5 thông thường thường có độ tan trong nước không thích hợp và thể hiện độ sinh khả dụng dùng qua miệng kém.

Do đó, vẫn cần có các hợp chất mới khắc phục được các hạn chế nêu trên và cần cung cấp hiệu quả các chất điều biến dị lập thể chọn lọc đối với thụ thể mGluR5. Sáng chế đã giải quyết vấn đề này như dưới đây:

So sánh hợp chất theo sáng chế với các hợp chất tương tự đã biết trong tình trạng kỹ thuật:

Các hợp chất tương tự về cấu trúc đã biết trong tình trạng kỹ thuật được bộc lộ trong WO2011128279 (= Tài liệu tham khảo 1, Hoffmann-La Roche) và các hợp chất có cấu trúc giống nhất so với hợp chất theo sáng chế (ví dụ 106, 170 và 174) được nêu ra để so sánh. Ví dụ 106 của tài liệu tham khảo 1 bộc lộ các hợp chất dưới dạng hỗn hợp racemic. Việc phân tách không đối xứng hỗn hợp này được thực hiện để thu được hai chất đồng phân đối ảnh (sử dụng quy trình tách tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, bước 5). Chất đồng phân đối ảnh (-) có hoạt động mạnh nhất được chọn

làm ví dụ so sánh. Các thao tác ở trên cũng được áp dụng cho hợp chất ở ví dụ 170 của tài liệu tham khảo 1 và chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học (-) sẽ được sử dụng để so sánh. Để hoàn chỉnh, hợp chất ở ví dụ 174 được thể hiện ở dạng raxemic và tương ứng chính xác với hợp chất ở ví dụ 174 của tài liệu tham khảo 1.

So sánh hợp chất theo sáng chế với hợp chất tham chiếu của ví dụ 106:

Tất cả hợp chất theo sáng chế đều thể hiện độ tan cao hơn 200 lần so với hợp chất tham chiếu, mặc dù trong thực tế nhân pyrimidin có tính bazơ yếu hơn so với nhân pyridin của hợp chất tham chiếu ở ví dụ 106 và nhóm R^4 ưa chất béo hơn so với nhóm metyl của hợp chất tham chiếu. Đây là kết quả không ngờ và thể hiện ưu điểm rõ ràng của hợp chất theo sáng chế về độ tan, điều này đem lại lợi ích về tính chất hấp thụ, phần tự do không gắn kết và các tính chất dược học liên quan khác của thuốc cao hơn so với hợp chất có cấu trúc tương tự trong tình trạng kỹ thuật.

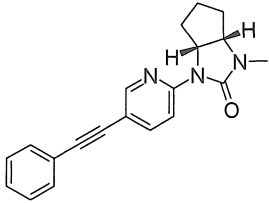
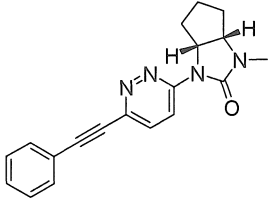
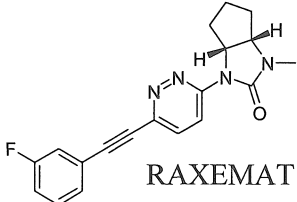
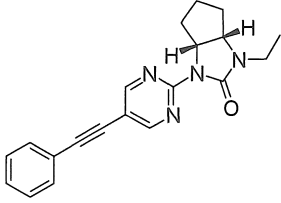
So sánh hợp chất theo sáng chế với hợp chất tham chiếu ở ví dụ 170 và 174:

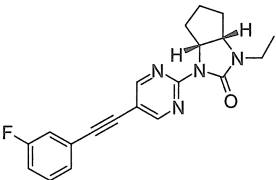
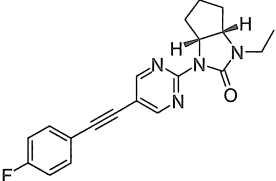
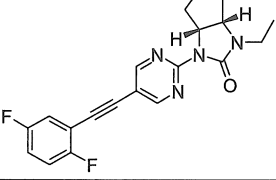
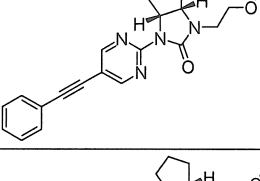
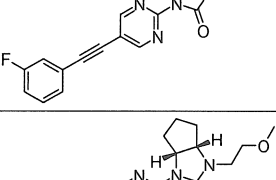
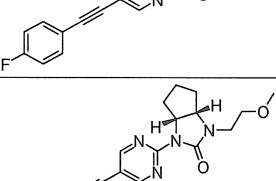
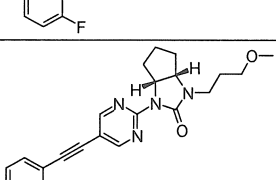
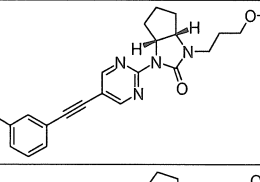
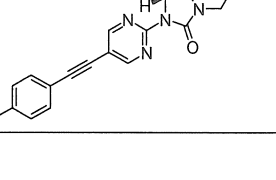
Khi so với ví dụ 170 và 174 của tài liệu tham khảo 1, giá trị độ tan cũng được cải thiện, mặc dù các hợp chất tham chiếu cũng có nhân diazin. Tuy nhiên, ưu điểm chính là hợp chất theo sáng chế không thể hiện việc tham gia vào phản ứng cộng hợp glutathion tự phát, mà thể hiện tính dễ tham gia phản ứng cộng kiểu Michael (thử nghiệm GSH). Phản ứng của thuốc dễ tham gia phản ứng hóa học với các protein (liên kết protein cộng hóa trị – CVB) là một tính chất không mong muốn xét trên khía cạnh an toàn của thuốc. Các protein có thể tạo thành sản phẩm cộng hóa trị với các phân tử thuốc có tính chất nhận kiểu Michael thông qua chuỗi bên axit amin ái nhân của chúng (ví dụ, xystein, serin, lysin, v.v.). Việc tạo thành sản phẩm cộng protein-thuốc có thể dẫn đến phản ứng không mong muốn của hệ miễn dịch, khi đó hệ miễn dịch sẽ nhận diện các protein liên kết cộng hóa trị này như là yếu tố ngoại lai. Các đáp ứng miễn dịch này có thể dẫn đến các phản ứng dị ứng có cường độ khác nhau, được gọi là tính độc miễn dịch.

Thử nghiệm CVB (liên kết cộng hóa trị) “tiêu chuẩn vàng”, mà phát hiện ra sự tạo thành sản phẩm cộng hóa trị bằng cách ủ hợp chất thử nghiệm với vi thể gan cần được tiến hành với nguyên liệu được đánh dấu ^{14}C . Điều này không phù hợp với mục đích sàng lọc thông thường. Thử nghiệm cộng hợp glutathion tự phát thích hợp cho mục đích sàng lọc thông thường và các hợp chất thể hiện đặc tính nhận kiểu Michael

cao trong thử nghiệm cộng hợp glutathion tự phát nhiều khả năng thể hiện hoạt tính trong thử nghiệm CVB. Trong trường hợp này vì các hợp chất dễ phản ứng là các thuốc gốc và không phải là sản phẩm chuyển hóa dễ phản ứng thu được từ quá trình chuyển hóa, nên điều này có tầm quan trọng hơn rất nhiều. Dữ liệu nêu trên cho thấy các hợp chất theo sáng chế có xu hướng tạo thành sản phẩm cộng thuốc-glutathion cộng hóa trị tự phát thấp hơn rất nhiều (NO FLAG) trong khi các hợp chất tham chiếu tương ứng tạo thành một lượng đáng kể sản phẩm cộng thuốc - glutathion cộng hóa trị do các đặc tính nhận kiểu Michael (FLAG) của chúng. Nói chung, theo đó hợp chất theo sáng chế có ưu điểm rõ ràng về độ an toàn của thuốc do chúng có đặc tính nhận kiểu Michael thấp hơn nhiều so với hợp chất có cấu trúc tương tự trong tình trạng kỹ thuật.

Danh sách ví dụ:

Ví dụ	Cấu trúc	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM	Độ tan [mg/ml]	Thử nghiệm GSH
Tài liệu tham khảo 1 Ví dụ 106		8,0	0,011	
Tài liệu tham khảo 1 Ví dụ 170		8,1	2	FLAG
Tài liệu tham khảo 1 Ví dụ 174	 RAXEMAT	11,9	< 1	FLAG
1		9,1	8	NO FLAG

2		10,6	7	NO FLAG
3		11,5	4	NO FLAG
4		10	16	NO FLAG
5		12,5	171	NO FLAG
6		24,5	114	NO FLAG
7		26,8	43	NO FLAG
8		15,7	75	NO FLAG
9		30,9	153	NO FLAG
10		31,6	115	NO FLAG
11		35,0	56	NO FLAG

Thử nghiệm độ tan đông khô (lyophilisation solubility assay - LYSA):

Quy trình thử nghiệm năng suất cao tự động này có thể được chia thành hai bước. Trước tiên, dung dịch gốc DMSO của hợp chất thử nghiệm được pha loãng để tạo ra bốn đường cong hiệu chỉnh điểm. Diện tích đỉnh ở bước sóng tối ưu cho mỗi hợp chất thử nghiệm được xác định tự động bằng sắc ký lỏng siêu nhanh. Việc xác định diện tích đỉnh và thời gian lưu từ dữ liệu thô được thực hiện tự động. Sử dụng bốn nồng độ và các diện tích đỉnh liên quan, độ dốc và đoạn chắn của đường hiệu chỉnh được tính toán. Hệ số tương quan của đường hồi quy thu được nên lớn hơn 0,99. Ở bước thứ hai, dung dịch mẫu được tạo ra với hai bản sao từ dung dịch gốc DMSO. DMSO được loại bỏ sử dụng thiết bị bay hơi. Sau khi làm bay hơi DMSO, thuốc rắn được hòa tan trong dung dịch đệm phosphat 0,05M (pH 6,5), khuấy trong một giờ và sau đó lắc trong hai giờ. Sau khi để yên qua đêm (khoảng 20 giờ), lọc dung dịch sử dụng đĩa lọc vi chuẩn độ. Dịch lọc và dịch pha loãng 1/10 của nó sau đó được phân tích tự động bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography - HPLC). Diện tích đỉnh và thời gian lưu của mẫu được xác định ở cùng bước sóng được sử dụng để hiệu chỉnh.

Độ tan được tính toán bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$S = (A - b) / a \times 10 \text{ cho mẫu đã pha loãng } 1/10$$

trong đó S là độ tan tính bằng $\mu\text{g/mL}$; A là diện tích đỉnh của mẫu; a là độ dốc và b là đoạn chặn của đường cong hiệu chỉnh. Do phương pháp này không tối ưu đối với giá trị thấp hơn nhiều $1\mu\text{g/mL}$, nên giá trị (<1) được đưa ra cho các hợp chất mà ở đó không phát hiện ra hợp chất ở độ pha loãng lớn nhất, điều này có nghĩa là độ tan thực tế thấp hơn nhiều $1\mu\text{g/mL}$.

Trong trường hợp của hợp chất tham chiếu 106, hợp chất này được làm cân bằng trong 24 giờ trong dung dịch đệm phosphat 0,05M (pH 6,5) sử dụng quy trình giống hệt với quy trình được thực hiện với thử nghiệm LYSA. Lượng chất tan có mặt sau đó được xác định trực tiếp sử dụng phân tích HPLC thông thường được thực hiện bằng tay.

Thử nghiệm cộng hợp glutathion tự phát (GSH):

10 μ M hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dung dịch đệm phosphat pH 7,4 được ủ với 5mM GSH (glutathion) trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó phân tích các mẫu sử dụng máy đo khối phổ để xác định liệu sản phẩm cộng giữa glutathion và thuốc đã được tạo thành hay chưa. Mẫu có khối lượng của sản phẩm cộng hóa trị được phát hiện một cách rõ ràng (M+307) được đánh dấu là FLAG (dương). Hợp chất mà không phát hiện ra sản phẩm cộng được đánh dấu là NO FLAG (âm).

Hợp chất có công thức I khác biệt bởi tác dụng điều trị bệnh của nó. Chúng có thể được sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn, liên quan đến các chất điều biến dị lập thể cho thụ thể mGluR5.

Chỉ định được ưu tiên nhất cho hợp chất mà là các chất điều biến dị lập thể là bệnh tâm thần phân liệt và nhận thức.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức I và muối được dụng của chúng, các hợp chất là chất cho tác dụng điều trị bệnh, quy trình điều chế chúng cũng như mô tả việc sử dụng chúng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn, liên quan đến các chất điều biến dị lập thể cho thụ thể mGluR5, như bệnh tâm thần phân liệt và nhận thức và được phẩm chứa hợp chất có công thức I này.

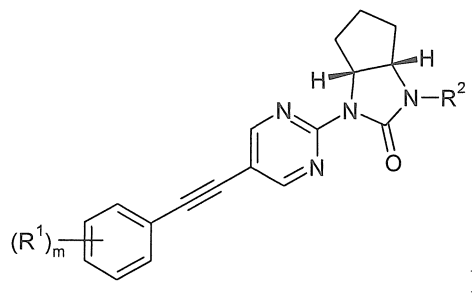
Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa sau cho các thuật ngữ chung mà được sử dụng trong bản mô tả này sẽ được áp dụng bất kể việc các thuật ngữ đó xuất hiện một mình hay kết hợp.

Thuật ngữ “halogen” chỉ clo, brom, iot hoặc flo.

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

Một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức:



trong đó

R^1 là hydro hoặc flo;

R^2 là etyl, $-(CH_2)_2-OCH_3$ hoặc $-(CH_2)_3-OCH_3$;

m bằng 1 hoặc 2;

hoặc muối cộng axit được dùng, 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.

Ví dụ về hợp chất có công thức I như sau:

(-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-(2,5-diflo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(2,5-diflo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxi-propyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxi-propyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on; hoặc

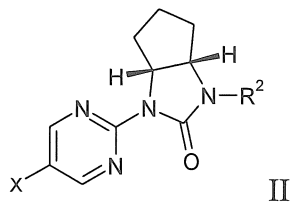
(-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxi-propyl)-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on.

Việc điều chế hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được thực hiện theo cách tổng hợp theo thứ tự hoặc đồng thời. Việc tổng hợp hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong sơ đồ 1 và 2 dưới đây. Các kỹ năng cần thiết để thực hiện phản ứng và việc tinh chế sản phẩm thu được là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các phần tử thể và chỉ số được sử dụng trong phần mô tả sau của quy trình có nghĩa như được nêu ở trên.

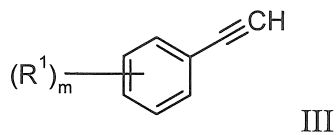
Hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng phương pháp nêu dưới đây, bằng các phương pháp nêu trong ví dụ hoặc bằng các phương pháp tương tự. Điều kiện phản ứng thích hợp cho từng bước phản ứng riêng lẻ là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Thứ tự phản ứng không bị giới hạn ở thứ tự được thể hiện trong sơ đồ, tuy nhiên, tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu và tính phản ứng tương ứng của chúng, thứ tự các bước phản ứng có thể tự do thay đổi. Nguyên liệu ban đầu có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp nêu dưới đây, bằng các phương pháp được mô tả trong phần ví dụ tham chiếu được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ, hoặc bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

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

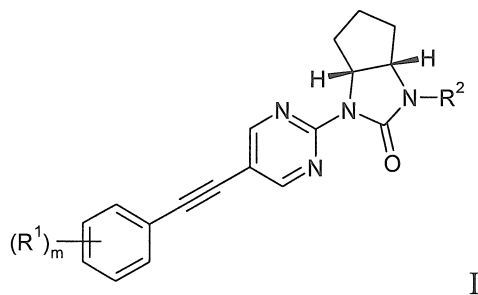
cho hợp chất có công thức II



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



để tạo thành hợp chất có công thức I

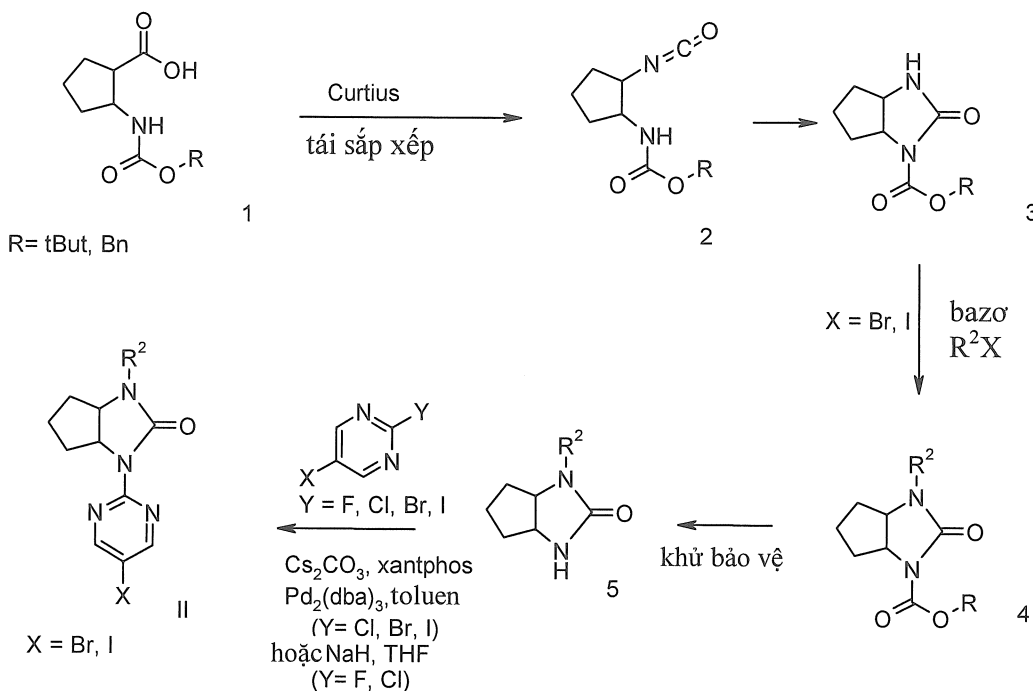


trong đó các phân tử thế được mô tả ở trên, hoặc

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

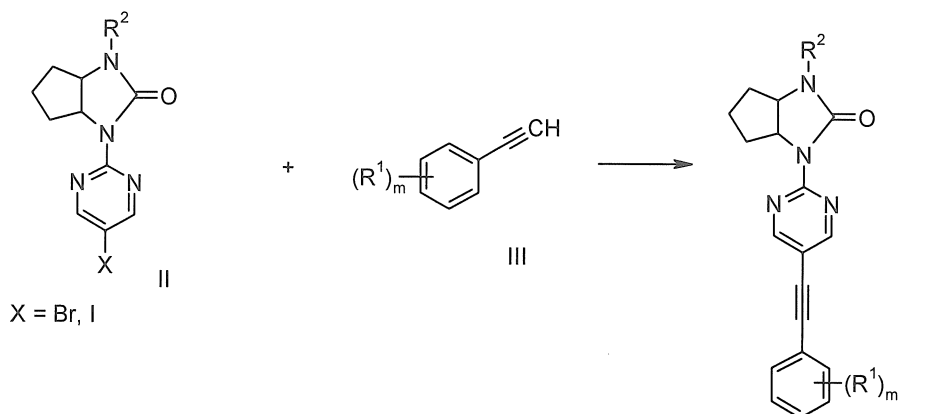
Việc điều chế hợp chất có công thức I được mô tả chi tiết thêm trong sơ đồ 1 và 2 và trong các ví dụ 1 – 11.

Sơ đồ 1



Hợp chất halo-pyrimidin có công thức **II** có thể thu được bằng phản ứng được xúc tác bằng paladi của pyrimidin được halogen hóa hai lần thích hợp như 2-brom-5-iot-pyrimidin và ure hai vòng thích hợp có công thức **5** (sơ đồ 1). Phản ứng của 2-clo- hoặc 2-flo-pyrimidin có brom hoặc iot ở vị trí 5 với ure hai vòng có công thức **5** cũng có thể tạo thành hợp chất có công thức **II** bằng phản ứng thế ái nhân thom sử dụng điều kiện bazơ như ví dụ NaH/THF hoặc xesi carbonat/DMF. Hợp chất có công thức **5** có thể thu được bắt đầu từ axit cis-2-amino-xycloalkyl-1-carboxylic có công thức **1** được bảo vệ thích hợp được chuyển hóa thông qua chất trung gian axylazit thành isoxyanat **2** tương ứng (tái sắp xếp Curtius) sau đó đóng vòng để tạo thành hợp chất ure hai vòng **3**. Nhóm NH tự do của hợp chất có công thức **3** có thể được alkyl hóa theo quy trình chuẩn để tạo thành hợp chất **4**, sau đó hợp chất này được khử bảo vệ để thu được ure hai vòng có công thức **5**. Cũng có thể thu được chất trung gian tinh khiết quang học bắt đầu từ axit có công thức **1** tinh khiết quang học được bảo vệ hoặc bằng cách tách hỗn hợp raxemic ở giai đoạn bất kỳ của quá trình tổng hợp sử dụng quy trình đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ 2



Hợp chất có công thức II ($\text{X} = \text{Br, I}$) có thể phản ứng với aryl-axetylen có công thức III thích hợp để tạo thành hợp chất có công thức I, trong đó các phần tử thế được mô tả ở trên và m bằng 1 hoặc 2.

Hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây cũng như muối được dụng của nó được sử dụng trong điều trị hoặc ngăn ngừa chứng loạn tâm thần, bệnh động kinh, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, các rối loạn nhận thức và thiếu hụt trí nhớ, chứng đau mạn tính và cấp tính, chức năng não bị hạn chế gây ra bởi các phẫu thuật bắc cầu hoặc cấy ghép, cung cấp máu kém đến não, tổn thương tủy sống, tổn thương đầu, chứng giảm oxy không khí thở vào do mang bầu, chứng ngừng tim và chứng giảm glucoza huyết, chứng thiếu máu cục bộ, chứng múa giật Huntington, chứng xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh sa sút trí tuệ do AIDS, tổn thương mắt, bệnh vông mạc, hội chứng Parkinson hoặc hội chứng Parkinson do thuốc gây ra, co cứng cơ, chứng co giật, chứng nhức nửa đầu, đái dầm, rối loạn trào ngược dạ dày-thực quản, tổn thương hoặc suy gan gây ra bởi bệnh hoặc thuốc, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, bệnh xơ cứng do bệnh lao, hội chứng Down, chứng tự kỷ, nghiện nicotin, nghiện opiat, bệnh lo âu, nôn, loạn vận động, rối loạn ăn uống, cụ thể chứng ăn vô độ hoặc chán ăn tâm thần, và trầm cảm, cụ thể đối với việc điều trị và ngăn ngừa các rối loạn thần kinh cấp tính và/hoặc mạn tính, bệnh lo âu, điều trị chứng đau mạn tính và cấp tính, đái dầm và béo phì.

Chỉ định được ưu tiên là bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn nhận thức.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, cũng như muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc, tốt hơn là để điều trị và ngăn ngừa các rối loạn nêu trên.

Thử nghiệm sinh học và các số liệu

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 biến cấu trúc 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, 5x10⁴ tế bào/lỗ được gieo mầm trong các đĩa 96 lỗ phủ poly-D-lysine, 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 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 (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 < 30 nM.

Ví dụ	EC ₅₀ (nM) mGlu5 PAM
1	9,1
2	10,6
3	11,5
4	10,0
5	12,5
6	24,5
7	26,8
8	15,7
9	30,9
10	31,6
11	35,0

Hợp chất có công thức I và các muối được dùng của chúng có thể được sử dụng 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 bao, các viên bao đường, các viên nang bọc gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc các 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, 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 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 bào chế 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.

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

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 cho hiệu quả để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg/ngày, với liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg/ngày là được ưu tiên cho tất cả chỉ định bệnh đã nêu. Liều dùng hằng ngày cho người lớn có cân nặng 70 kg tương ứng nằm trong khoảng từ 0,7 đến 1400mg trong một ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7 đến 700mg một ngày.

Bào chế được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế:

Viên nén có các thành phần dưới đây được bào chế bằng phương pháp thông thường:

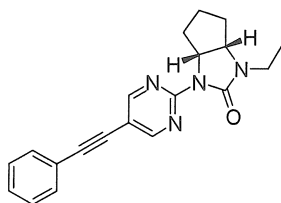
mg/viên nén

Thành phần hoạt tính	100
Bột lactoza	95
Tinh bột ngô màu trắng	35
Polyvinylpyrrolidon	8
Na carboxymetyl tinh bột	10
Magie stearat	2
Trọng lượng viên	250

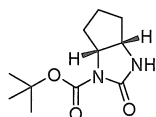
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

(-)-(3aR,6aS)-1-ethyl-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

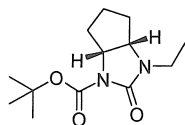


Bước 1: tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic:



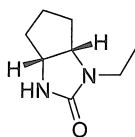
Dung dịch của axit (rac)-cis-2-(tert-butoxycarbonylamino) xyclopentancarboxylic (CAS: 136315-70-3) (2,28g, 9,98mmol) và N-metylmorpholin (1,1g, 1,21ml, 11,0mmol, 1,1 đương lượng) trong 28ml dicloetan được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó bổ sung từng giọt axit diphenylphosphoric (3,02g, 2,37ml, 11,0mmol, 1,1 đương lượng) ở nhiệt độ phòng và dung dịch không màu thu được được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ phòng khi đó dung dịch chuyển sang màu vàng sáng. Sau đó làm ấm dung dịch đến 75°C và khuấy qua đêm và để nguội. Sau khi xử lý bằng diclometan/nước, làm bay hơi các pha hữu cơ sau khi kết hợp đến khô. Nghiền chất rắn màu da cam bằng etyl axetat và lọc để thu 1,27g chất rắn màu trắng. Cô đặc dịch cái và lọc lại nguyên liệu đã kết tinh để thu được thêm 0,55g sản phẩm. Lần một thu được tổng lượng 1,82g (81%) hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng tinh thể rắn màu trắng, MS: $m/e = 227,3$ ($M+H^+$).

Bước 2: tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-etyl-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic:



Bổ sung huyền phù natri hydrua 60% trong dầu khoáng (207mg, 8,62mmol, 1,3 đương lượng) vào dung dịch của tert-butyl este của axit (3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic (ví dụ 1, bước 1) (1,50g, 6,63mmol) trong 25ml DMF. Huyền phù này được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ phòng (giải phóng khí), sau đó bổ sung iotetan (1,34g, 0,696ml, 8,62mmol, 1,3 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi cô đặc trong chân không và xử lý bằng etyl axetat/nước, 1,60g dầu màu vàng thu được chứa các giọt dầu khoáng mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

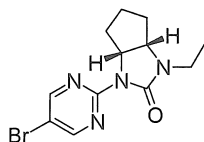
Bước 3: (rac)-(3aRS,6aSR)-1-etyl-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on:



Bổ sung axit trifloaxetic (5,74g, 3,9ml, 50,3mmol, 8 đương lượng) vào dung dịch của tert-butyl este của axit (3aSR, 6aRS)-3-metyl-2-oxo-hexahydro-

xylopentaimidazol-1-carboxylic (ví dụ 1, bước 2) (1,60g, 6,29mmol) trong 15ml diclometan và dung dịch màu vàng này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa và độ pH của pha nước được điều chỉnh đến 9. Sau khi xử lý bằng diclometan/nước, làm khô pha hữu cơ, lọc và cô trong chân không để thu được 0,801g dầu màu vàng, chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bước 4: (rac)-(3aSR,6aRS)-1-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-3-etyl-hexahydro-xylopentaimidazol-2-on



Trong môi trường khí argon, bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (22mg, 0,024 mmol, 0,02 đương lượng) vào huyền phù của 2-brom-5-iotpyrimidin (340mg, 1,19mmol), (3aR,6aS)-1-metylhexahydroxylopenta[d]imidazol-2(1H)-on (ví dụ 1, bước 3) (184mg, 1,19mmol, 1,0 đương lượng), 622mg xesi cacbonat (1,9mmol, 2 đương lượng), và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen (xantphos) 28mg, 0,048mmol, 0,04 đương lượng) trong 8ml toluen. Hỗn hợp được này khuấy qua đêm ở 50°C. Hỗn hợp này được nạp trực tiếp trên cột 20g silicagel và rửa giải bằng gradien từ 20% đến 80% etylaxetat trong heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (229mg, 62%) dưới dạng chất rắn nâu nhạt, MS: $m/e = 311,1, 313,0$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước 5: (rac)-(3aRS,6aSR)-1-etyl-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xylopentaimidazol-2-on

Hòa tan 80mg (0,26mmol) (rac)-1-(5-brompyrimidin-2-yl)-3-etylhexahydroxylopenta[d]imidazol-2(1H)-on (ví dụ 1, bước 4) trong 3ml DMF trong lọ dùng được trong lò vi sóng. Sục khí argon vào dung dịch. Bổ sung etynylbenzen (57 μl , 53mg, 0,52mmol, 2 đương lượng), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (9mg, 0,013mmol, 0,05 đương lượng), đồng (I) iodua (1,5mg, 7,7 μmol , 0,03 đương lượng), triphenylphosphin (2,0mg, 7,7 μmol , 0,03 đương lượng) và 107 μl trietylamin (78mg, 0,77 mmol, 3 đương lượng). Khuấy dung dịch màu nâu đậm này ở 75°C qua

đêm, hấp phụ trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20g, gradien từ 0% đến 80% EtOAc trong heptan) để thu được 72,7mg (85%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu, MS: $m/e = 333,3$ ($M+H^+$).

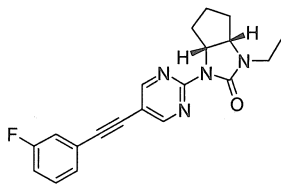
Bước 6: (-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

Tách hỗn hợp raxemic chứa (-)-(3aR,6aS)- và (+)-(3aS,6aR)-1-etyl-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on (70mg) bằng HPLC không đối xứng: (Reprosil Chiral NR - 5 cm x 50 cm, 20 μ M; 40% etanol/heptan, 35ml/phút, 18 bar). Thực hiện việc phát hiện đỉnh sử dụng bộ phát hiện UV cũng như bộ phát hiện độ quay quang học (optical rotation detector - ORD) trong đó một đỉnh có tín hiệu âm (đồng phân đối ảnh (-)) và đỉnh khác có tín hiệu dương (đồng phân đối ảnh (+)). chất đồng phân đối ảnh (-) (30,5mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 333,3$ ($M+H^+$).

Đồng phân đối ảnh (+) (26,7mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, MS: $m/e = 333,3$ ($M+H^+$).

Ví dụ 2

(-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

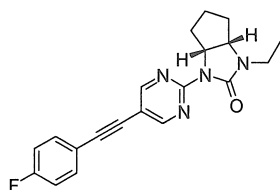


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 5 bắt đầu từ (rac)-1-(5-brompyrimidin-2-yl)-3-etylhexahydroxyclopenta[d]imidazol-2(1H)-on (ví dụ 1, bước 4) và 1-etylnyl-3-flobenzen để thu được 72,4mg (80%) nguyên liệu raxemic ((+/-)-(3aRS,6aSR)-1-etyl-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt; MS: $m/e = 351,3$ ($M+H^+$) sau đó chất này được tách bằng HPLC không đối xứng sử dụng điều kiện tách tương tự được mô tả trong ví dụ 1, bước 6 để thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh (-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất

bán rắn màu vàng nhạt; MS: $m/e = 351,3$ ($M+H^+$) và chất đồng phân đối ảnh của nó (+)-(3aS, 6aR)-1-etyl-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; MS: $m/e = 351,3$ ($M+H^+$).

Ví dụ 3

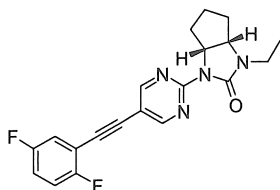
(-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 5 bắt đầu từ (rac)-1-(5-brompyrimidin-2-yl)-3-etylhexahydroxyclopenta[d]imidazol-2(1H)-on (ví dụ 1, bước 4) và 1-etylnyl-4-flobenzen để thu được nguyên liệu raxemic ((+/-)-(3aRS,6aSR)-1-etyl-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; MS: $m/e = 351,3$ ($M+H^+$). Việc tách sử dụng HPLC không đối xứng và điều kiện tách tương tự được mô tả trong ví dụ 1 và 2 thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh (-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; MS: $m/e = 351,3$ ($M+H^+$) và (+)-(3aS,6aR)-1-etyl-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; MS: $m/e = 351,3$ ($M+H^+$).

Ví dụ 4

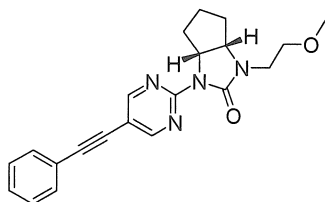
(-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-(2,5-diflo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on



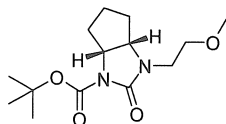
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 5 bắt đầu từ (rac)-1-(5-brompyrimidin-2-yl)-3-ethylhexahydroxyclopenta[d]imidazol-2(1H)-on (ví dụ 1, bước 4) và 1-etylnyl-2,5-diflobenzen để thu được nguyên liệu raxemic ((+/-)-(3aRS,6aSR)-1-etyl-3-(5-(2,5-diflo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt; MS: m/e = 369,2 (M+H⁺). Việc tách sử dụng HPLC không đối xứng và điều kiện tách tương tự như được mô tả trong ví dụ 1 thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh (-)-(3aR,6aS)-1-etyl-3-(5-(2,5-diflo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu vàng; MS: m/e = 369,2 (M+H⁺) và (+)-(3aS,6aR)-1-etyl-3-(5-(2,5-diflo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu vàng; MS: m/e = 369,2 (M+H⁺).

Ví dụ 5

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

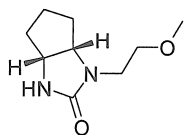


Bước 1: tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(2-metoxi-etyl)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic:



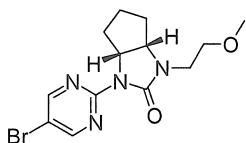
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic (ví dụ 1, bước 1) và sử dụng 1-brom-2-metoxietan thay vì iotetan để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng nhạt, chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bước 2: (rac)-(3aRS,6aSR)-1-(2-metoxi-etyl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on:



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(2-metoxi-etyl)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic (ví dụ 10, bước 1) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng nhạt, chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bước 3: (rac)-(3aSR,6aRS)-1-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-3-(2-metoxi-etyl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 4 bằng phản ứng của tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(2-metoxi-etyl)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic (ví dụ 10, bước 2) và 2-brom-5-iotpyrimidin để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn nâu nhạt, MS: m/e = 341,0, 343,1 (M+H⁺).

Bước 4: (rac)-(3aRS,6aSR)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 5 bắt đầu từ (rac)-(3aSR, 6aRS)-1-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-3-(2-metoxi-etyl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on (ví dụ 10, bước 3) và etynylbenzen để thu được raxemic (rac)-(3aRS,6aSR)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu vàng nhạt; MS: m/e = 363,3 (M+H⁺).

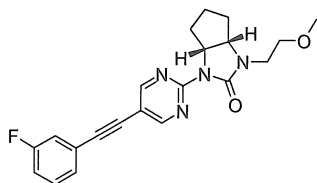
Bước 5: (-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

Việc tách sử dụng HPLC không đối xứng và điều kiện tách tương tự như được mô tả trong ví dụ 1 thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối

ảnh $(-)-(3aR,6aS)-1-(2\text{-metoxy-etyl})-3-(5\text{-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl})\text{-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on}$ dưới dạng chất rắn không định hình màu vàng; MS: $m/e = 363,3$ ($M+H^+$) và $(+)-(3aS, 6aR)-1-(2\text{-metoxy-etyl})-3-(5\text{-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl})\text{-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on}$ dưới dạng chất rắn không định hình màu vàng; MS: $m/e = 363,3$ ($M+H^+$).

Ví dụ 6

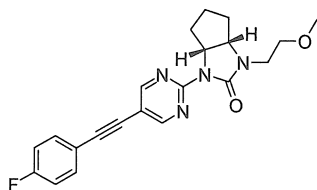
$(-)-(3aR,6aS)-1-(2\text{-metoxy-etyl})-3-(5-(3\text{-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl})\text{-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on}$



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 5 bắt đầu từ $(rac)\text{-}(3aSR, 6aRS)\text{-}1\text{-}(5\text{-brom-pyrimidin-2-yl})\text{-}3\text{-}(2\text{-metoxy-etyl})\text{-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on}$ (ví dụ 5, bước 3) và 1-etynyl-3-flobenzen để thu được nguyên liệu raxemic $((+/-)\text{-}(3aRS,6aSR)\text{-}1\text{-}(2\text{-metoxy-etyl})\text{-}3\text{-}(5\text{-}(3\text{-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl})\text{-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on}$ dưới dạng dầu màu nâu nhạt; MS: $m/e = 381,3$ ($M+H^+$) sau đó được tách bằng HPLC không đối xứng sử dụng điều kiện tách tương tự được mô tả trong ví dụ 1 để thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh $(-)-(3aR,6aS)\text{-}1\text{-}(2\text{-metoxy-etyl})\text{-}3\text{-}(5\text{-}(3\text{-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl})\text{-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on}$ dưới dạng chất rắn không định hình màu vàng; MS: $m/e = 381,3$ ($M+H^+$) và $(+)\text{-}(3aS, 6aR)\text{-}1\text{-}(2\text{-metoxy-etyl})\text{-}3\text{-}(5\text{-}(3\text{-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl})\text{-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on}$ dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng; MS: $m/e = 381,3$ ($M+H^+$).

Ví dụ 7

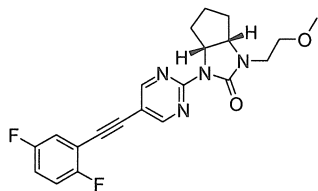
$(-)-(3aR,6aS)-1-(2\text{-metoxy-etyl})-3-(5\text{-}(4\text{-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl})\text{-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on}$



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 5 bắt đầu từ (rac)-1-(5-brompyrimidin-2-yl)-3-(2-metoxi-etyl)-hexahydro-xyclopenta[d]imidazol-2(1H)-on (ví dụ 5, bước 3) và 1-etylnyl-4-flobenzen để thu được nguyên liệu raxemic ((+/-)-(3aRS,6aSR)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(4-flo-phenyletylnyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; MS: m/e = 381,3 (M+H⁺). Việc tách sử dụng HPLC không đối xứng và điều kiện tách tương tự được mô tả trong ví dụ 1 thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh (-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(4-flo-phenyletylnyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; MS: m/e = 381,3 (M+H⁺) và (+)-(3aS,6aR)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(4-flo-phenyletylnyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; MS: m/e = 381,3 (M+H⁺).

Ví dụ 8

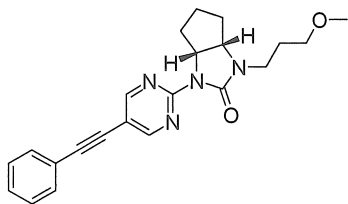
(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(2,5-diflo-phenyletylnyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on



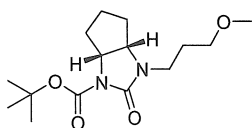
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở Ví dụ 1, bước 5 bắt đầu từ (rac)-1-(5-brompyrimidin-2-yl)-3-(2-metoxi-etyl)-hexahydro-xyclopenta[d]imidazol-2(1H)-on (ví dụ 5, bước 3) và 1-etylnyl-2,5-diflobenzen để thu được nguyên liệu raxemic ((+/-)-(3aRS,6aSR)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(2,5-diflo-phenyl-etylnyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt; MS: m/e = 399,2 (M+H⁺). Việc tách sử dụng HPLC không đối xứng và điều kiện tách tương tự được mô tả trong ví dụ 1 thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh (-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(2,5-diflo-phenyletylnyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; MS: m/e = 399,2 (M+H⁺) và (+)-(3aS,6aR)-1-(2-metoxi-etyl)-3-(5-(2,5-diflo-phenyletylnyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu vàng nhạt hóa rắn khi để yên; MS: m/e = 399,2 (M+H⁺).

Ví dụ 9

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxy-propyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

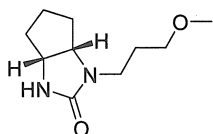


Bước 1: tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(3-metoxy-propyl)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic:



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 2 bắt đầu từ tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic (ví dụ 1, bước 1) và sử dụng 1-brom-3-metoxypentan thay vì iotetan để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng nhạt, chất này sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bước 2: (rac)-(3aRS,6aSR)-1-(3-metoxy-propyl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on:



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 3 bắt đầu từ tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(3-metoxy-propyl)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic (ví dụ 9, bước 2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu nâu nhạt, chất này sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bước 3: (rac)-(3aRS,6aSR)-1-(3-metoxy-propyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

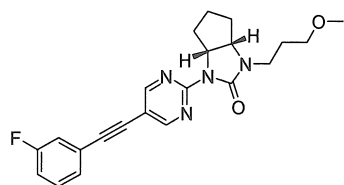
Hòa tan 2-brom-5-(phenyletynyl)pyrimidin (CAS: 1338493-52-9) (80mg, 309 μ mol, đương lượng: 1,00) và (rac)-(3aRS,6aSR)-1-(3-metoxi-propyl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on (68,0mg, 309 μ mol, 1,0 đương lượng) trong 2ml toluen vào trong ống thủy tinh chịu nhiệt 10ml. Bổ sung xesi cacbonat (201mg, 618 μ mol, 2,0 đương lượng), xanthphos (7,15mg, 12,4 μ mol, 0,04 đương lượng) và Pd₂(dba)₃ (5,65mg, 6,18 μ mol, 0,02 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng màu nâu đỏ được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, hấp phụ trên silic oxit và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20g với 1g silic oxit-NH₂, gradien từ 30% đến 100% EtOAc trong heptan ở 301nm). Thu được 65,6mg hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng; MS: m/e = 377,6 (M+H⁺).

Bước 5: (-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxi-propyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

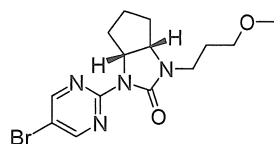
Việc tách sử dụng HPLC không đối xứng và điều kiện tách tương tự như được mô tả trong ví dụ 1 thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh (-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxi-propyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn không định hình màu vàng; MS: m/e = 377,6 (M+H⁺) và (+)-(3aS, 6aR)-1-(3-metoxi-propyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng chất rắn không định hình màu vàng; MS: m/e = 377,6 (M+H⁺).

Ví dụ 10

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxi-propyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on



Bước 1: (rac)-(3aSR,6aRS)-1-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-3-(3-metoxi-propyl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on



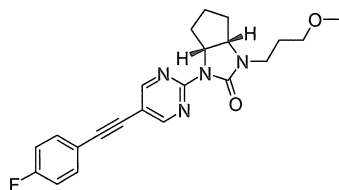
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 4 bằng phản ứng của tert-butyl este của axit (rac)-(3aSR, 6aRS)-3-(3-metoxypropyl)-2-oxo-hexahydro-xyclopentaimidazol-1-carboxylic (ví dụ 9, bước 2) và 2-brom-5-iotpyrimidin, sau khi xử lý và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, gradien từ 35% đến 90% EtOAc trong heptan) thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng, chất này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Bước 2: (-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxypropyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl)pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 5 bắt đầu từ (rac)-(3aSR,6aRS)-1-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-3-(3-metoxypropyl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on; và 1-etynyl-3-flobenzen để thu được nguyên liệu raxemic ((+/-)-(3aRS,6aSR)-1-(3-metoxypropyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl)pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu nâu; MS: m/e = 395,6 ($M+H^+$) sau đó được tách bằng HPLC không đối xứng sử dụng điều kiện tách tương tự như được mô tả trong ví dụ 1 để thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh (-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxypropyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl)pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu cam; MS: m/e = 395,6 ($M+H^+$) và (+)-(3aS, 6aR)-1-(3-metoxypropyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl)pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu cam; MS: m/e = 395,6 ($M+H^+$).

Ví dụ 11

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxypropyl)-3-(5-(4-flo-phenyletynyl)pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on

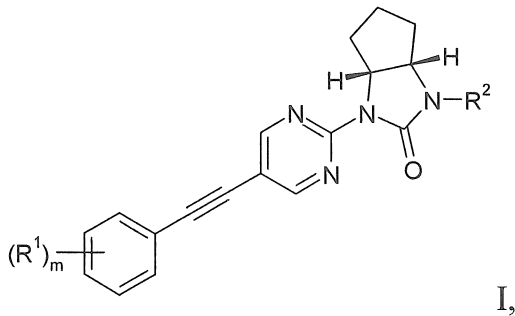


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp chung ở ví dụ 1, bước 5 bắt đầu từ (rac)-(3aSR,6aRS)-1-(5-brom-pyrimidin-2-yl)-3-(3-metoxypropyl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on; và 1-etynyl-4-flobenzen để thu được nguyên liệu raxemic ((+/-)-(3aRS,6aSR)-1-(3-metoxypropyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl)pyrimidin-

2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu nâu; MS: $m/e = 395,6$ ($M+H^+$) sau đó được tách bằng HPLC không đối xứng sử dụng điều kiện tách tương tự như được mô tả trong ví dụ 1 để thu được chất đồng phân đối ảnh ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh (-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxy-propyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu cam; MS: $m/e = 395,6$ ($M+H^+$) và (+)-(3aS, 6aR)-1-(3-metoxy-propyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on dưới dạng dầu màu cam; MS: $m/e = 395,6$ ($M+H^+$).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất etynyl có công thức I:



trong đó:

R^1 là hydro hoặc halogen;

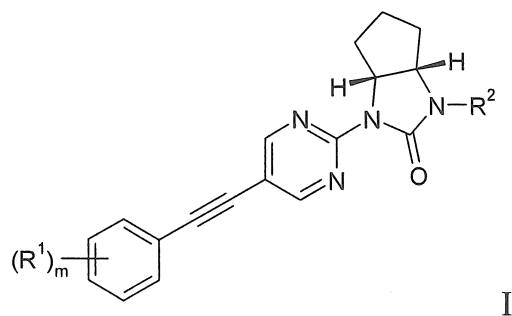
R^2 là C_{1-3} -alkyl hoặc $-(CH_2)_n-O-CH_3$;

n bằng 2 hoặc 3;

m bằng 1 hoặc 2;

hoặc muối cộng axit được dụng, 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.

2. Hợp chất etynyl có công thức I theo điểm 1:



trong đó:

R^1 là hydro hoặc flo;

R^2 là etyl, $-(CH_2)_2-OCH_3$ hoặc $-(CH_2)_3-OCH_3$;

m bằng 1 hoặc 2;

hoặc muối cộng axit được dụng, 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.

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

(-)-(3aR,6aS)-1-ethyl-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-ethyl-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-ethyl-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-ethyl-3-(5-(2,5-diflo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxy-ethyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxy-ethyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxy-ethyl)-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(2-metoxy-ethyl)-3-(5-(2,5-diflo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

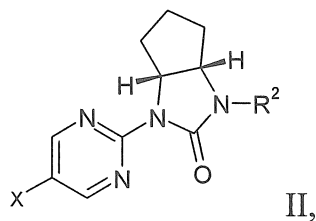
(-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxy-propyl)-3-(5-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on;

(-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxy-propyl)-3-(5-(3-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on; hoặc

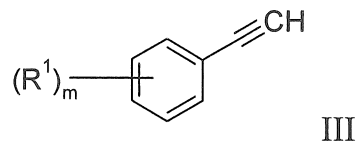
(-)-(3aR,6aS)-1-(3-metoxy-propyl)-3-(5-(4-flo-phenyletynyl-pyrimidin-2-yl)-hexahydro-xyclopentaimidazol-2-on.

4. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó quy trình này bao gồm bước:

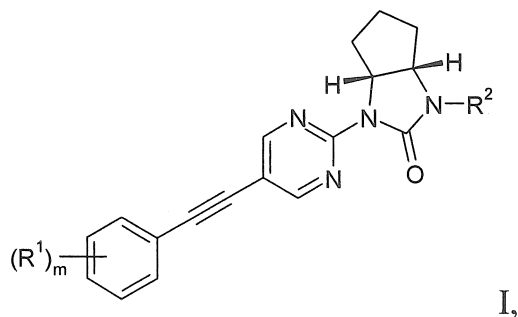
cho hợp chất có công thức II:



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 thành hợp chất có công thức I:



trong đó các phần tử thế được mô tả ở trên, hoặc

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

5. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 cũng như muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này ở dạng hỗn hợp của chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc ở dạng tinh khiết đồng phân đối ảnh, cũng như muối được dụng của nó để làm thuốc.