

(11) Número de Publicação: **PT 1750716 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/519 (2007.10) **A61P 35/00** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2005.05.31**

(30) Prioridade(s): **2004.05.30 US 521593 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.02.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.08.20**
216/2008

(73) Titular(es):

**SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER
RESEARCH
1275 YORK AVENUE NEW YORK, NY 10021 US**

(72) Inventor(es):

OWEN A. O'CONNOR US
FRANCIS SIROTNAK US

(74) Mandatário:

**GONÇALO DA CUNHA FERREIRA
AV. ENG. DUARTE PACHECO, TORRE 1 - 3º 1070-101
LISBOA**

PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE 10-PROPARGIL-10-DEAZAAMINOPTERINA NO TRATAMENTO DO
LINFOMA DE CÉLULAS T**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

UTILIZAÇÃO DE 10-PROPARGIL-10-DEAZAAMINOPTERINA NO TRATAMENTO DO LINFOMA DE CÉLULAS T

Este pedido reivindica prioridade do Pedido Provisório US Nº 60/521.593, apresentado em 30 de Maio de 2004.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Este pedido relaciona-se com a utilização de 10-propargil-10-deazaaminopterina no tratamento do linfoma de células T.

A 10-propargil-10-deazaaminopterina ("PDX" ou "10-propargil-10dAM") é um membro de uma grande classe de compostos que foram testados e, em alguns casos verificou-se serem úteis no tratamento de tumores. Este composto, que tem a estrutura apresentada na Fig. 1, foi divulgado por DeGraw et al., "*Synthesis and Antitumor Activity of 10-Propargyl-10-deazaaminopterina*", *J. Medical Chem.* 36: 2228-2231 (1993) e demonstrou actuar como um inibidor do crescimento na linha celular L1210 de murino e num grau menor da enzima di-hidrofolato reductase ("DHFR"). Além disso, foram apresentados alguns resultados para as propriedades antitumorais do composto utilizando o modelo de tumor mamário murino E0771. Estes dados eram questionáveis devido ao pequeno número de murganhos utilizados no ensaio (3 por dose), à ausência de qualquer informação de desvio padrão que quantificaria a fiabilidade dos dados e ao facto de que a dose mais elevada utilizada era, na realidade, tóxica aos murganhos. No entanto, supondo que estes dados tenham algum valor preditivo para a eficácia de um fármaco no tratamento de tumores humanos, na melhor das hipóteses, prediria um

fármaco que, em níveis equivalentes de tolerância, tivesse propriedades comparáveis ou, talvez, ligeiramente melhores do que o metotrexato.

A Publicação PCT N° WO98/02163, divulga a surpreendente observação de que composições de PDX mais altamente purificadas quando testadas num modelo de xenoenxerto para verificação da sua eficácia contra tumores humanos demonstraram agora ser muito superiores ao metotrexato ("MTX") e até mesmo superiores ao edatrexato ("ETX"), um candidato clínico mais recente. Além disso, a 10-propargil-10dAM demonstrou uma surpreendente capacidade de curar tumores de tal modo que não havia evidência de crescimento tumoral várias semanas depois da cessação da terapêutica. Deste modo, uma composição altamente purificada de 10-propargil-10dAM pode ser utilizada de acordo com a invenção para tratar tumores, incluindo tanto tumores sólidos como leucemias. A composição está ilustrada para utilização no tratamento de tumores mamários humanos e cancro pulmonar humano.

Estudos subsequentes sobre a PDX demonstraram que a mesma é útil por si só e em combinações com outros agentes terapêuticos. Por exemplo, Sirotnak *et al.*, *Clinical Cancer Research* Vol. 6, 3705-3712 (2000) regista que a co-administração de PDX e probenecid, um inibidor de uma ATPase da membrana plasmática semelhante a cMOAT/MRP em muito aumenta a eficácia da PDX contra tumores sólidos humanos *in vivo*. A PDX e combinações de PDX com agentes quimioterapêuticos à base de platina demonstraram ser eficazes contra mesotelioma (Khokar, *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 7: 3199-3205 (2001).

O termo "linfomas" refere-se a uma variedade de estados patológicos, incluindo Linfoma Não-Hodgkin (NHL); linfoma difuso de grandes células B (DLBCL); linfoma folicular (FL); Doença de

Hodgkin; Linfoma de Burkitt; linfoma cutâneo de células T; linfoma primário do sistema nervoso central e metástases linfomatosas. Na maioria dos casos, o linfoma é caracterizado pela presença de células B cancerosas. No entanto, nos linfomas das células T, o estado patológico é caracterizado por linfócitos T cancerosos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, o linfoma não-Hodgkin de células T é tratado utilizando PDX. Deste modo, de acordo com um aspecto da invenção, é proporcionada uma utilização para o tratamento de linfoma não-Hodgkin de células T compreendendo administrar a um doente a sofrer do linfoma uma quantidade terapeuticamente eficaz de PDX. Resultados clínicos preliminares em seres humanos demonstraram que este tratamento é particularmente eficaz, mesmo em relação aos linfomas que eram refractários a outras modalidades terapêuticas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Fig. 1 ilustra a estrutura da PDX e metotrexato;

a Fig. 2 ilustra uma HPLC de uma preparação de 10-proporgil-10dAM impura preparada de acordo com o estado da técnica anterior;

a Fig. 3 ilustra uma HPLC de uma preparação de PDX altamente purificada de acordo com a invenção;

a Fig. 4 ilustra um esquema sintético útil na preparação do composto de acordo com a invenção; e

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Este pedido refere-se à utilização de uma 10-propargil-10-deazaaminopterina no tratamento de linfoma de células T.

Os linfomas de células T são linfomas em que as células T do doente são determinadas como sendo cancerosas. Os linfomas de células T abrangem uma variedade de estados patológicos incluindo, sem limitação:

- (a) linfomas linfoblásticos em que a malignidade ocorre em progenitores linfóides primitivos a partir do timo;
- (b) neoplasmas de células T maduros ou periféricos, incluindo leucemia prolinfocítica de células T, leucemia prolinfocítica granular de células T, leucemia agressiva de células NK, linfoma cutâneo de células T (Micose fungóide/síndrome de Sézary), linfoma anaplásico de célula grande, linfoma de células T do tipo enteropatia, tipo célula T, leucemia/linfoma de células T do Adulto incluindo aqueles associados a HTLV-1 e linfoma de células T angioimunoblástico e linfoma de células T paniculítico subcutâneo; e
- (c) linfomas de células T periféricas que inicialmente envolvem um paracórtex de gânglio linfático e nunca se desenvolvem num padrão folicular verdadeiro.

Numa forma de realização da invenção, a composição compreende PDX “altamente purificada”. Conforme utilizado na memória descritiva e suas reivindicações, as composições que são “altamente purificadas” contêm PDX substancialmente livre de outros derivados de ácido fólico, particularmente a 10-deazaaminopterina, que pode interferir com a actividade antitumoral da PDX. Uma composição dentro do âmbito da invenção pode incluir veículos e excipientes para formular a PDX numa forma de dosagem unitária para utilização

terapêutica, bem como agentes terapêuticos adicionais não-folato.

A PDX pode ser sintetizada utilizando o método divulgado no documento de DeGraw, *supra* ou no Exemplo 7 da Patente US N° 5.354.751. A avaliação por HPLC do produto preparado por meio deste método mostra a presença de uma quantidade substancial (~4,6%) de uma impureza (Fig. 2) que tem um tempo de retenção consistente com a 10-deazaaminopterina. Deste modo, se esta abordagem sintética for utilizada, é necessário purificação adicional para além da divulgada no documento de DeGraw *et al.* Tal purificação pode ser levada a cabo por HPLC adicional ou cristalização para remover a 10-deazaaminopterina e outros derivados de ácido fólico que possam estar presentes.

A Fig. 3 ilustra uma HPLC de uma preparação altamente purificada consistindo em 10-propargil-10dAM de acordo com a invenção preparada utilizando o método descrito no Exemplo 1. Neste caso, a quantidade de PDX (conforme determinada pela área do pico da HPLC) aproxima-se de 98% e o pico correspondente a 10-deazaaminopterina não é detectado pelo software de processamento, embora haja uma pequena oscilação na linha de base nesta área.

A PDX foi utilizada num estudo de Fase I/II em que foram inscritos doentes com linfoma agressivo, incluindo três doentes com linfoma de células T resistente a fármaco. Foram obtidos os seguintes sumários dos casos. Cada um destes doentes foi também tratado com suplementação com ácido fólico (1 mg/m^2 diariamente tendo início 1 semana antes do tratamento com PDX) e B12 (1 mg/m^2 mensalmente).

Doente 1.

Diagnóstico:	Linfoma de Células T periféricas, Estádio IV
Dados demográficos:	Sexo masculino, 48 anos de idade
Tratamento anterior:	CHOP x 4 ciclos (Julho de 2002–Nov. 2002) ICE refractário x 2 ciclos (Dez. 2002) Campath refractário (Março 2003–Junho 2003)– resposta mista
Classificação do Estádio na Fase de Pré-tratamento:	Doença extensa, doença cutânea
Tratamento em Estudo:	PDX 135 mg/m ² x 1 dose
Toxicidades:	Estomatite grau 2; neutropenia grau 3; septicemia
Resposta:	Remissão essencialmente completa por tomografia por emissão de pósitrons (PET Scan)
Comentário:	Em última instância, este doente faleceu desenvolvendo uma bacteremia e septicemia das lesões abertas da pele com bactérias Gram positivas.

Doente 2.

Diagnóstico:	Linfoma Linfoblástico, Célula T precursora, Estádio IV
Dados demográficos:	Sexo feminino, 65 anos de idade
Tratamento anterior:	Quimioterapia associada a Complexo L20 desde Maio 2002, administrada durante dois anos. Recebeu MTX desde Maio 2002 até Fev. 2004. Relapso em Dez. 2004
Classificação do Estádio na Fase de Pré- tratamento:	Relapso extenso generalizado
Tratamento em Estudo:	PDX 30 mg/m ² x 3 semanas cada 4 semanas. Completou 3 ciclos até o momento
Toxicidades:	Nenhuma
Resposta:	Remissão completa por tomografia computadorizada (CT Scan) e PET scan
Comentário:	Doente essencialmente com doença resistente a metotrexato com extensa doença sinusal que começou a desaparecer depois de uma dose de PDX.

Doente 3.

Diagnóstico:	Linfoma de Células T associado a HTLV
Dados demográficos:	Sexo masculino, 38 anos de idade
Tratamento anterior:	Quimioterapia por infusão associada a EPOCH. Out. 2003 a Fev. 2004
Classificação do Estádio na Fase de Pré- tratamento:	Doença axilar esquerda
Tratamento em Estudo:	PDX 30 mg/m ² semanalmente x 3 cada 4 semanas x 2 ciclos
Toxicidades:	Nenhuma
Resposta:	Remissão completa
Comentário:	Completo desaparecimento de doença clinicamente evidente no final do primeiro ciclo, muito bem tolerado, nenhuma toxicidade.

Doente 4.

Diagnóstico:	Linfoma Paniculítico de Células T
Dados demográficos:	Sexo masculino, 25 anos de idade
Tratamento anterior:	Ontak (refractário), 2 de Set.-02 Nov.; Targretina e IFN- α 3 Jan.-3 Out.

	(remissão parcial durável);
	CHOP 4/Abril-4 Junho; ICE 4
	Junho, CyPen 4/Julho-4
	Agosto, Targretina/MTX 4
	Set. a 5 Fev.
Tratamento em Estudo:	PDX 30 mg/m ² semanalmente x
	4
Resposta:	Remissão clínica completa
	verificada por PET
Toxicidades:	Nenhuma
Comentário:	Cicatrização de lesões
	subcutâneas, numerosas
	demaís para contar, grande
	lesão ulcerativa do tecido
	de granulação

Até o presente momento, apenas 4 doentes com linfoma das células T foram tratados com PDX e todos os quatros satisfizeram os critérios para a remissão completa, mesmo com base nas técnicas sensíveis de imagem PET. Curiosamente, o doente tratado com 135 mg/m² recebeu apenas uma única dose do fármaco com uma resposta dramática à terapêutica, enquanto os outros tinha recebido apenas pequenas doses modestas num esquema semanal.

Para utilização na presente invenção, a PDX é formulada, vantajosamente, como parte de uma preparação farmacêutica. A forma de dosagem específica dependerá dos métodos de administração, mas pode incluir comprimidos, cápsulas, líquidos orais e soluções injectáveis para administração por via intravenosa, intramuscular ou intraperitoneal. Um esquema de dosagem adequado envolve a administração de 150 mg/m² a cada duas semanas. Níveis mais baixos, podem, naturalmente, ser indicados dependendo da tolerância de um

doente individual, ou se for adoptada uma administração mais frequente. Por exemplo, são apropriados níveis na ordem de 40 a 120 mg/m² de área de superfície corporal/dia. Dosagens de 30 mg/m² semanalmente durante 3 semanas seguidas por uma semana de repouso, 30 mg/m² semanalmente x 6 semanas seguidas por uma semana de repouso, ou gradualmente aumentar as doses de PDX no esquema semanal x 6 semanas são também adequadas. Poderiam ser utilizados níveis mais altos se forem utilizadas administrações menos frequentes. Deste modo, num sentido geral, as dosagens de 30 a 275 mg/m² são adequadamente utilizadas com vários esquemas de dosagem, por exemplo, 135 a 275 mg/m² para dosagens bissemanais e 30 a 150 mg/m² para dosagens semanais. A determinação de dosagens adequadas utilizando protocolos semelhantes àqueles descritos na Patente US Nº 6.323.205 encontra-se no âmbito da técnica.

A PDX pode ser utilizada em combinação com outros compostos citotóxicos e antitumorais, incluindo alcalóides da vinca, tais como vinblastina, navelbina e vindesina; probenigid, análogos de nucleótidos, tais como gemcitabina, 5-fluorouracil e citarabina; agentes alquilantes tais como ciclofosfamida ou ifosfamida; cisplatina ou carboplatina; leucovorina; taxanos tais como paclitaxel ou docetaxel; anticorpos monoclonais anti-CD20 monoclonal, com ou sem radioisótopos e antibióticos tais como doxorubicina e mitomicina. Podem também ser utilizadas combinações de PDX com vários destes ou outros agentes antitumorais ou com inibidores do factor de crescimento e agentes anti-angiogénicos.

A PDX e outros agentes também podem ser administrados concomitantemente ou utilizados em combinação como parte de um regime de tratamento comum, em que a PDX e o(s) outro(s) agente(s) são administrados em horários diferentes. Por exemplo, o outro agente pode ser administrado antes, imediatamente depois ou depois de um período de tempo (por exemplo, 24 horas) em relação à

administração da PDX. Deste modo, para a finalidade deste pedido, o termo administração refere-se, em geral, à administração concomitante ou à administração sequencial dos fármacos e em qualquer ordem num regime de tratamento paralelo com ou sem uma separação de tempo entre os fármacos, salvo especificado em contrário.

A PDX é utilizada adequadamente em combinação com suplementação de ácido fólico e vitamina B12 para reduzir os efeitos secundários do tratamento. Por exemplo, os doentes podem ser tratados com ácido fólico (1 mg/m^2 diariamente tendo início 1 semana antes do tratamento com PDX) e B12 (1 mg/m^2 mensalmente).

EXEMPLO 1

A Fig. 4 ilustra um esquema sintético útil na preparação de 10-propargil-10-dAM de acordo com a invenção. Uma mistura de 60% de NaH em dispersão de óleo ($1,06 \text{ g}$, $26,5 \text{ mmol}$) em 18 mL e THF seco em peneiro foi arrefecida a 0°C . A mistura fria foi tratada com uma solução de éster dimetílico do ácido homotereftálico ($5,0 \text{ g}$, 24 mmol , composto 1 in Fig. 4) em THF seco 7 mL) e a mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C . Adicionou-se brometo de propargilo ($26,4 \text{ mmol}$) e a mistura foi agitada a 0°C durante mais 1 hora e, depois, à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura resultante foi tratada com $2,4 \text{ mL}$ de ácido acético 50% e, depois, vertida em 240 mL de água. A mistura foi extraída com éter ($2 \times 150 \text{ mL}$). Os extractos de éter foram combinados, secos sobre Na_2SO_4 e concentrados num óleo laranja-amarelado. Cromatografia em coluna de gel de sílica (600 mL de 230-400 mesh) com eluição por ciclohexano-EtOAc (8:1) deu o produto éster dimetílico do ácido α -propargil-homotereftálico (composto 2) como um sólido branco ($4,66$) que, por TLC (ciclo-hexano-EtOAc, 3:1) parece ser homogéneo. Os

dados de massa espectral deste produto, no entanto, demonstraram que o mesmo é uma mistura do produto 2 desejado e do composto dipropargilado. Não foi detectado qualquer material de partida 1. HPLC demonstrou que a proporção dos produtos mono- para dipropargilados é de 3:1. Uma vez que o produto dipropargilado, ao contrário do composto 1, não pode produzir um co-produto indesejado no passo seguinte da reacção, o material era adequado para conversão no composto 3. A ausência do composto de partida 1 no produto utilizado para prosseguir na síntese é muito importante a fim de evitar a formação sequencial de 10-dAM durante as transformações que levam ao produto final, uma vez que a completa remoção de 10-dAM de 10-propargil-1-dAM é muito difícil.

Foi formada uma mistura combinando 0,36 g de um NaH 60% (9 mmol) em dispersão de óleo com 10 mL de DMF seca e arrefecida a 0-5 °C. A mistura fria foi tratada gota a gota com uma solução do produto da primeira reacção (composto 2) (2,94 g, 12 mmol) em 10 mL de DMF seca depois agitada a 0 °C durante 30 minutos. Depois do arrefecimento a -25 °C, uma solução de hidrobrometo de 2,4,diamino-6-(bromometil)-pteridina-0,2 2-propanol (1,00 g, 2,9 mmol) em 10 mL de DMF seca foi adicionada gota a gota enquanto a temperatura foi mantida próximo a -25 °C. Deixou-se que a temperatura da mistura em agitação subisse para -10 °C durante um período de 2 horas. Depois de 2 horas adicionais a -10 °C, deixou-se que a temperatura subisse para 20 °C; a agitação à temperatura ambiente foi continuada durante mais 2 horas. A reacção foi, então, ajustada ao pH 7 por meio da adição de CO₂ sólido. Depois da concentração *in vacuo* para remover o solvente, o resíduo foi agitado com éter dietílico e o material insolúvel do éter foi colhido, lavado com água e seco *in vacuo* para dar 1,49 g de um produto em bruto. Este produto em bruto foi dissolvido em CHCl₃-MeOH (10:1) para aplicação a uma coluna de gel de sílica. Eluição pelo mesmo sistema de solvente deu o éster metílico do ácido 10-propargil-10-carbometoxi-4-deoxi-4-amino-10-

deazapteróico (composto 3) que era homogêneo por TLC num rendimento de 40% (485 mg).

Uma suspensão em agitação do composto 3 (400 mg, 0,95 mmol) em 2-metoxietanol (5 mL) foi tratada com água (5 mL) e, depois, uma solução de hidróxido de sódio 10% (3,9 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, tempo em que ocorreu a solução. A solução foi ajustada ao pH 8 com ácido acético e concentrada sob alto vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em 15 mL de água e acidificado ao pH 5,5-5,8 resultando na formação de um precipitado. O precipitado foi colhido, lavado com água e seco *in vacuo* para recuperar 340 mg do composto 4 (91% de rendimento). Análise por HPLC indicou uma pureza do produto de 90%.

O composto 4 (330 mg) foi descarboxilado por aquecimento em 15 mL de DMSO a 115-120 °C durante 10 minutos. Um teste por HPLC depois de 10 minutos confirmou que a conversão estava essencialmente completa. O DMSO foi removido por destilação *in vacuo* (banho a 40 °C). O resíduo foi agitado com NaOH 0,5 N para dar uma solução límpida. A acidificação ao pH 5,0 com HCl 1 N deu o ácido 10-propargil-4-deoxi-4-amino-10-deazapteróico (composto 5) como um sólido amarelo num rendimento de 70%. HPLC indicou a pureza do produto nesta fase como 90%.

O composto 5 (225 mg, 0,65 mmol) foi acoplado com cloridrato de dimetil L-glutamato (137 mg, 0,65 mmol) utilizando reagente BOP hexafluorofosfato de (benzotriazole-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (287 mg, 0,65 mmol, Aldrich Chemical Co.) em DMF (10 mL) contendo trietilamina (148 mg, 1,46 mmol). A mistura foi agitada durante 3 horas a 20-25 °C e, depois, evaporada até a secura. O resíduo foi agitado com água e o produto em bruto insolúvel em água foi colhido e seco *in vacuo*. O produto em bruto (350 mg) foi purificado por cromatografia em coluna de gel

de sílica com eluição por CHCl_3 -MeOH (10:1) contendo trietilamina (0,25% em volume) para recuperar 165 mg de éter dimetílico de 10-propargil-10-deazaaminopterina (composto 6, 50% de rendimento) que era homogêneo por TLC (CHCl_3 -MeOH 5:1).

O composto 6 (165 mg, 0,326 mmol) foi suspenso em 10 mL de MeOH em agitação ao qual adicionou-se 0,72 mL (0,72 meq) de NaOH 1 N. A agitação à temperatura ambiente foi continuada até que a solução ocorresse depois de algumas horas. A solução foi mantida a 20-25 °C durante 8 horas, depois diluída com 10 mL de água. Evaporação a pressão reduzida removeu o metanol e deixou-se a solução aquosa concentrada a 20-25 °C durante mais 24 horas. Em seguida, HPLC demonstrou que a hidrólise estava completa. A solução aquosa límpida foi acidificada com ácido acético ao pH 4,0 para precipitar 10-propargil-10-deazaaminopterina como um sólido amarelo pálido. O produto colhido, lavado em água e seco *in vacuo* pesou 122 mg (79% de rendimento). Ensaio por análise elementar, RMN de próton e espectroscopia de massa foram totalmente consistentes com a estrutura atribuída. Análise por HPLC indicou pureza de 98% e estabeleceu que o produto era livre de 10-deazaaminopterina.

Lisboa, 27 de Outubro de 2008.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora muito cuidado tenha sido tomado na compilação das referências, erros e omissões não podem ser excluídos e o EPO nega qualquer responsabilidade neste sentido.

Documentos de Patente citados na descrição

- US 60521593 B [0001]
- WO 9802163 A [00004]
- US 5354751 A [0012]
- US 6323205 B [0016]

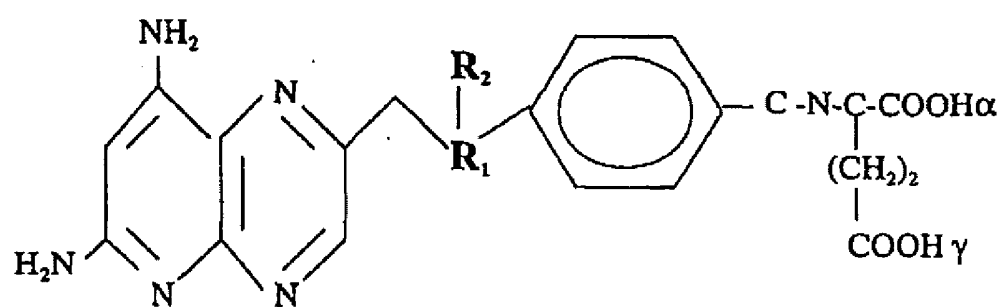
Literatura não-patente citada na descrição

- DEGRAW at al.** Synthesis and Antitumor Activity of 10-Propargyl-10-deazaaminopterin. *J. Medical Chem .*, 1993, vol. 36, 2228-2231 [0003]
- SIROTNAK at al.** *Clinical Cancer Research*, 2000, vol. 6, 37-05-3712 [0005]
- KHOKAR et al.** *Clin. Cancer Res.*, 2001, vol. 7, 3199-3205 [0005]

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de 10-propargil-10-deazaaminopterina na formulação de um medicamento **caracterizado por** ser para o tratamento de linfoma de células T.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** a 10-propargil-10-deazaaminopterina ser substancialmente livre de 10-deazaaminopterina.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada por** o medicamento ser formulado para a administração de 10-propargil-10-deazaaminopterina numa quantidade de 30 a 275 mg/m² por dose.

Lisboa, 27 de Outubro de 2008.



MTX $\text{R}_1=\text{N}_1$, $\text{R}_2=\text{CH}_3$

PDX $\text{R}_1=\text{CH}$, $\text{R}_2=\text{H}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$

FIG. 1

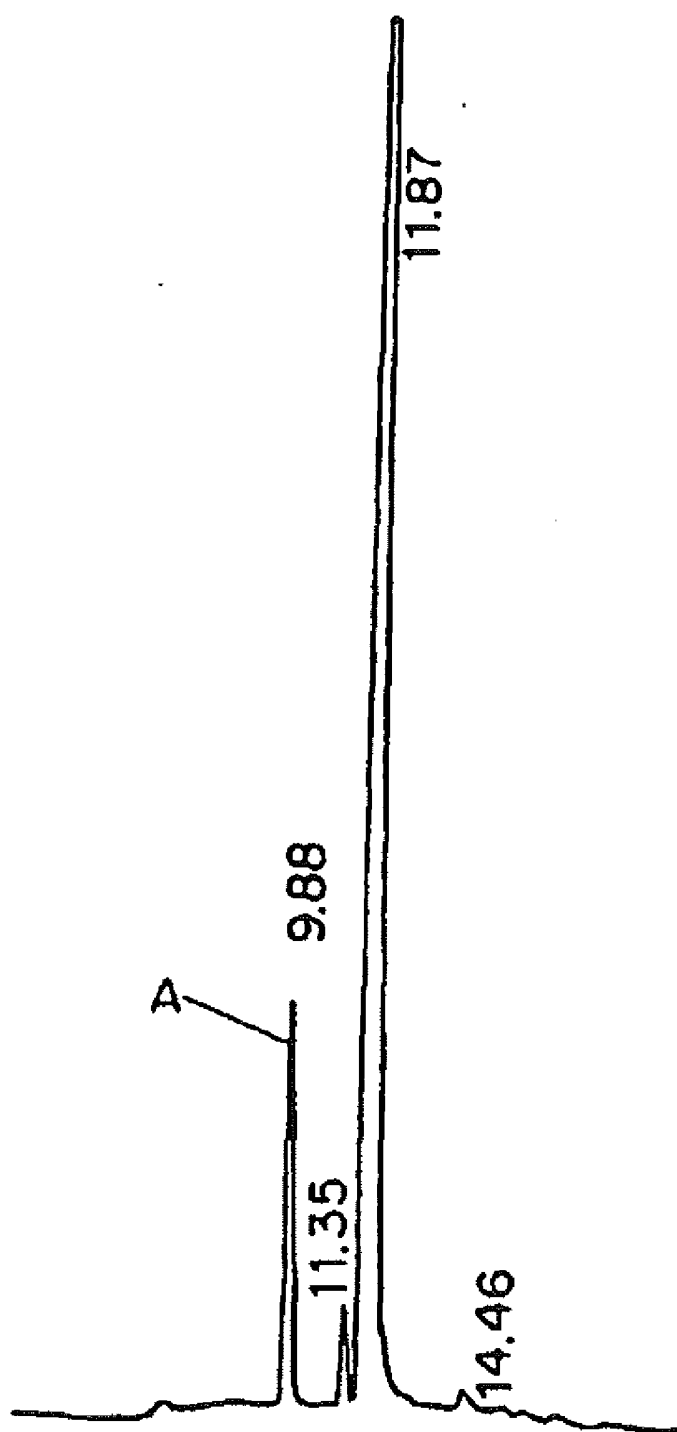


FIG. 2

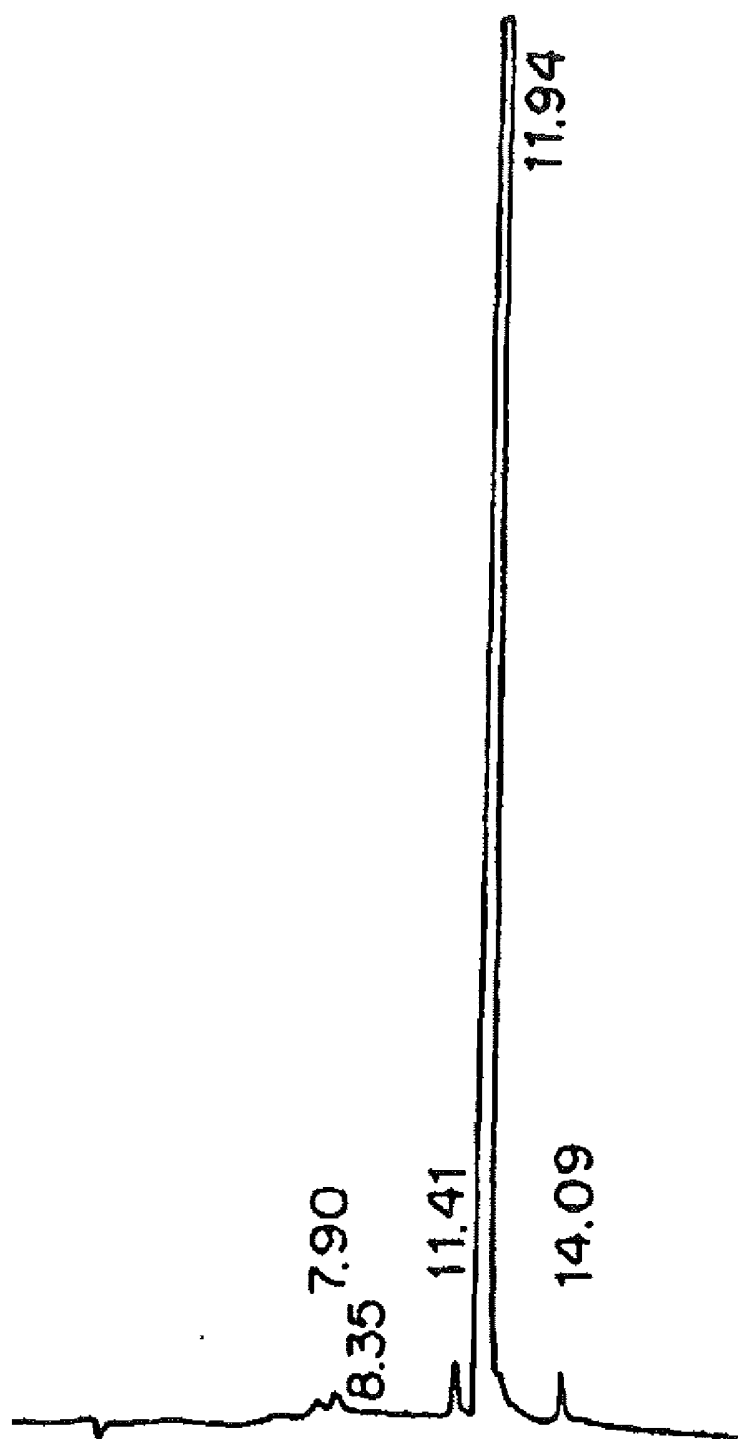


FIG. 3

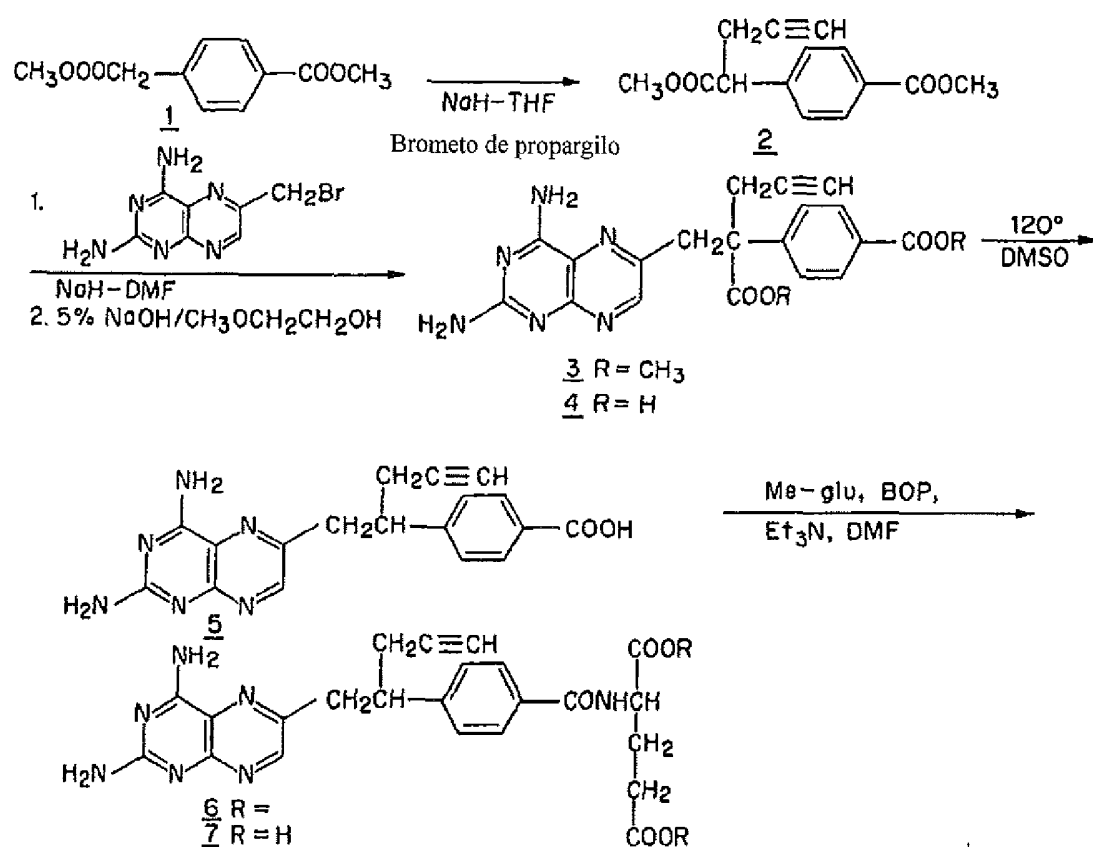


FIG. 4