



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **106056**

(13) **C2**

(51) МПК

**C07D 213/38** (2006.01)

**A61K 31/4402** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2011 07171</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Балестра Майкл (US), Бернстайн Пітер (US), Ернст Глен Е (US), Фрітц Вілліам (US), Маккаулей Джон П. (US), Нугіель Давід (US), Шен Ліон (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>22.12.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>АСТРАЗЕНЕКА АБ, S-151 85 Sodertalje, Sweden (SE)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.07.2014</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/140,673</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 9320052 A1, 14.10.1993 WO 0056324 A1, 28.09.2000 EP 0540318 A1, 05.05.1993</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>24.12.2008</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.08.2011, Бюл.№ 16</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.07.2014, Бюл.№ 14</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/SE2009/051493, 22.12.2009</b>		

**(54) СПОЛУКИ 2-МЕТИЛ-1-ФЕНІЛ-2-(ПІРИДИН-2-ІЛ)ПРОПАН-1-АМІНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ**

**(57) Реферат:**

Заявлений винахід стосується сполук 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-аміну, фармацевтичних композицій, які їх містять, та способів лікування депресії застосуванням сполук 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-аміну.

UA 106056 C2



Тут розкрито, принаймні, одне похідне етанаміну, принаймні, одну фармацевтичну композицію, яка містить, принаймні, одне розкрито тут похідне етанаміну, та принаймні, один спосіб застосування, принаймні, одного розкритого тут похідного етанаміну для лікування депресії. Сполуки також можуть бути корисними в лікуванні інших хвороб, охоплюючи хворобу Паркінсона, больові стани, як-то невропатичний біль, а також епілепсію та травму нервової системи.

Депресія – загальний психічний розлад, що буває в осіб усіх статей, віків та середовищ, що вражає, приблизно, 121 мільйон людей у світі. Симптоми депресії охоплюють, але без обмеження, наступне: пригнічений настрій, втрата зацікавленості та бажання, почуття провини або низька самооцінка, порушення сну або апетиту, низька активність та слабка зосередженість, або будь-які їх комбінації. Ці проблеми можуть стати хронічними або рецидивними та призводити до суттєвих погіршень здатності піклуватися про себе або щодо повсякденних обов'язків.

Депресія – провідна причина непрацездатності Згідно із вимірами Years Lived with Disability (YLDs) в 2000, та четвертим провідним вкладником до глобального тягарю хвороби, як визначено Disability Adjusted Life Years (DALYs; тобто, сумарна втрата років вірогідного життя внаслідок передчасної смертності та втрати років продуктивного життя внаслідок непрацездатності). Передбачають, що до 2020 депресія отримає друге місце в рейтингу за DALYs, розрахованому для всіх віків, для чоловіків та жінок. Сьогодні депресія вже є другою причиною DALYs у віковій категорії 15-44 років для обох статей. Хоча тепер, безумовно, є ряд легко доступних лікувань депресії, значна доля пацієнтів є неповністю вилікованими (залишається багато залишкових симптомів) або зовсім не реагують на лікування. Отже, є потреба в нових способах лікування депресії. Згідно із заявленим винаходом запропоновано сполуки, композиції, способи отримання цього, та способи лікування депресії. Таким сполукам слід мати додаткову корисність для інших розладів, охоплюючи наступне: біль, хвороба Паркінсона, епілепсія та травма нервової системи.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступні сполуки:

1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

(R)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

(S)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

(R)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

(S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

Особливості та переваги винаходу можна легко зрозуміти звичайному спеціалісту з наступного детального опису. Перевагою заявленого винаходу є запобігання утворення стильбазолу. Стильбазол є небажаним побічним продуктом. Дії стильбазолу на людей ще повністю не оцінено, але продукту без стильбазолу міг би бути переважним.

Слід брати до уваги, що деякі особливості винаходу для ясності описані в контексті окремих утілень, також можна комбінувати з формою одиничного втілення. Навпаки, різні особливості винаходу, з міркувань стислості описані в контексті одиничного втілення, також можна комбінувати як форму їх субкомбінації.

Якщо тут не встановлено інакше, посилання, зроблені як одиничні, також можуть охоплювати численні.

Утілення, ідентифіковані тут як зразкові, призначено для ілюстрації, але без обмеження.

Якщо не вказано інакше, будь-який гетероатом із ненасиченими валентностями вважають таким, що має атоми гідрогену, яких досить для відповідності валентностям.

Викладені тут визначення мають переважні значення щодо визначень, викладених у будь-якому патенті, заявці на патент та/або публікації заявки на патент, охоплені тут посиланням.

Визначення термінів, застосованих в описі винаходу, викладено тут нижче. Якщо не вказано інакше, початкове визначення, передбачене для групи або терміну, застосовують індивідуально для такої групи, або терміну. Протягом опису винаходу групи та їх замісники можуть бути вибраними спеціалістом для забезпечення стабільності частин та сполук.

Якщо тут не встановлено інакше, застосована тут номенклатура звичайно відповідає прикладам та нормам, установленим у Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, та H, and Pergamon Press, Oxford, 1979.

Термін "приблизно" означає  $\pm 5\%$  від величин її видозмін. Наприклад, "приблизно" 100 означає 95 – 105.

Термін "галоген" стосується наступного: хлор, бром, флуор та іод.

Термін "фармацевтично прийнятний", як тут застосовано, означає предмет, ідентифікований як "фармацевтично прийнятний", є приданим та фізіологічно прийнятним для застосування до пацієнта/суб'єкта. Наприклад, термін "фармацевтично прийнятна сіль(солі)" означає придатну

та фізіологічно прийнятну сіль(солі).  
Вислів "сполука формули I, її енантіомери, її фармацевтично прийнятні солі, або їх суміші" або подібні вислови стосуються вільної основи формули I, або її енантіомерів, фармацевтично прийнятних солей формули I, або їх енантіомерів, та/або суміші, принаймні, одної вільної основи формули I або її енантіомерів та, принаймні, одної фармацевтично прийнятної солі формули I або її енантіомерів.

Термін "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки, достатньої для модулювання одного або більш симптомів стану або хвороби, які лікують.

Вибір здатного до гідролізу аміду *in vivo*, який утворює групу для гідрокси-сполуки охоплює алканойл, бензойл, фенілацетил та заміщений бензойл та фенілацетил, алкоксикарбоніл (що дає алкілкарбонат-естери), діалкілкарбамоїл та N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїл (що дає карбамати), діалкіламіноацетил та карбоксиацетил. Приклади замісників на бензойлі охоплюють морфоліно- та піперазино-групи, зв'язані від атому нітрогену кільця через групу метилу з 3- або 4-позиціями бензойлового кільця.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: 1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: (R)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: (S)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: 1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: (R)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: (S)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: (R)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: (R)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано наступну сполуку: (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування депресії в людини, який полягає в застосуванні до особи, у разі потреби, терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, де сполукою є 1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування депресії в людини, який полягає в застосуванні до особи, у разі потреби, терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, де сполукою є (R)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування депресії в людини, який полягає в застосуванні до особи, у разі потреби, терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, де сполукою є (S)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування депресії в людини, який полягає в застосуванні до особи, у разі потреби, терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, де сполукою є 1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування депресії в людини, який полягає в застосуванні до особи, у разі потреби, терапевтично ефективної кількості сполуки або



ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, де сполукою є (R)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування поширеного депресивного розладу в людини, який полягає в застосуванні до особи, у разі потреби, терапевтично

5 ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, де сполукою є (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування поширеного депресивного розладу в людини, який полягає в застосуванні до особи, у разі потреби, терапевтично

10 ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, де сполукою є 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування поширеного депресивного розладу в людини, який полягає в застосуванні до особи, у разі потреби, терапевтично

15 ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, де сполукою є (R)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування поширеного депресивного розладу в людини, який полягає в застосуванні до особи, у разі потреби, терапевтично

20 ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, де сполукою є (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить 1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

20

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить (R)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить (S)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

25

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить 1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

30

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить (R)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить (S)-1-(3-флуорофеніл)-2-метил-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

35

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить (R)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

40

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

45

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить (R)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

50

Згідно із заявленим винаходом запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат або його фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати у формі проліків, які розкладаються в організмі людини або тварини, що дає сполуку формули I. Приклади проліків охоплюють здатність *in vivo* до гідролізу амідів сполуки формули I. Пізні форми проліків відомі в рівні техніки. Приклади дериватів таких проліків дивись: а) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) та Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); б) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H.

55

60

Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs ", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); та e) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Зрозуміло, якщо сполуки заявленого винаходу містять хіральний центр, сполуки винаходу можуть існувати та бути виділеними як енантіомерна або як рацемічна суміш. Заявлений винахід охоплює будь-які можливі енантіомери, рацемати, або їх суміші сполук формули I. Оптично активні форми сполуки винаходу можна отримувати, наприклад, хіральним хроматографічним розділенням рацемату, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або асиметричним синтезом.

Також слід розуміти, що деякі сполуки винаходу можуть існувати в сольватованих, наприклад, гідратованих, а також несольватованих формах. Далі слід розуміти, що заявлений винахід охоплює всі такі сольватовані форми сполук формули I.

Заявлений винахід охоплює сполуки у формі солей, зокрема кислотно-адитивні солі. Придатні солі охоплюють усі відомі фармацевтично прийнятні солі, охоплюючи утворені органічними та неорганічними кислотами. Отже, придатні солі охоплюють солі, утворені з наступних кислот: хлоридна, бромідна, сульфідна, фосфатна, лимонна, виннокам'яна, молочна, піровиноградна, оцтова, бурштинова, фумарова, малеїнова, метансульфонова, та бензолсульфонова. Виявлено, що фумарати є особливо придатними

Згідно із заявленим винаходом також запропоновано способи лікування депресії, охоплюючи глибокий депресивний розлад у людини або іншої тварини, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості будь-якої зі сполук, її ізомерів, енантіомерів, або фармацевтично прийнятних солей сполук або фармацевтично прийнятних солей ізомерів, енантіомерів, описаних тут, або суміші будь-якої зі сполук, її ізомерів, енантіомерів, або фармацевтично прийнятних солей сполук або фармацевтично прийнятних солей ізомерів, енантіомерів, описаних вище. У деяких утіленнях людині або іншій тварині слід потребувати такого лікування.

Згідно із подальшим аспектом винаходу запропоновано способи лікування нейродегенеративних розладів, наприклад, наступних: хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Хантингтона, інсульт, ішемія головного мозку, церебральний параліч, дії гіпоглікемії, епілепсія, слабоумство, слабоумство, обумовлене СНІД, оливомозочкова атрофія, перинатальна асфіксія, аноксія, неврональне ураження, асоційоване зі зловживанням алкоголем або наркотиками (наприклад, наркотиками або кокаїном), ретинопатії, шизофренія, ішемічні стани після зупинки серця або хірургічних операцій, бічний аміотрофічний склероз (ALS), хвороба при коронарному шунтуванні або фібрміалгія.

Згідно із подальшим аспектом винаходу запропоновано антагоніст NMDA низької спорідненості, зокрема, сполуку формули I, у виготовленні медикаменту для запобігання або лікування вищезгаданих розладів, зокрема, для запобігання або лікування депресії, охоплюючи глибокий депресивний розлад.

Згідно із заявленим винаходом також запропоновано застосування будь-якої зі сполук, її енантіомерів або фармацевтично прийнятних солей сполук або енантіомерів, описаних вище, для лікування депресії в людини.

Згідно із заявленим винаходом також запропоновано сполуки, їх енантіомери, або фармацевтично прийнятні солі сполук, або енантіомери, описані вище, для лікування депресії в людини.

Згідно із заявленим винаходом також запропоновано сполуки, їх енантіомери, або фармацевтично прийнятні солі сполук, або енантіомери, описані вище, для застосування у виготовленні медикаменту для лікування депресії.

Згідно із заявленим винаходом сполуки можна застосовувати будь-яким шляхом – перорально, внутрішньом'язово, підшкірно, місцево, інтраназально, внутрішньочеревно, інтраторакально, внутрішньовенно, епідурально, інтратекально, інтрацеребровентрикулярно та ін'єкцією в суглоби. В одному утіленні винаходу шлях застосування може бути наступним: перорально, внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Для отримання фармацевтичних композицій зі сполук цього винаходу інертні фармацевтично прийнятні носії можуть бути твердими або рідкими. Тверді форми препаратів охоплюють наступне: порошки, таблетки, дисперсні гранули, капсули, облатки та супозиторії.

Твердим носієм може бути одна або більше речовин, які також можуть діяти як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, змашувачі, суспендувальні засоби, зв'язувачі, або дезінтегрувальні засоби для таблетки, це також може бути матеріалом для інкапсулювання. У порошках носій є тонко розподіленою твердою речовиною в суміші з тонко розподіленою активною складовою. У таблетках активну складову змішано з носієм, який має потрібні

властивості в придатних пропорціях, та запресовано у форму бажаного розміру.

Для отримання композицій супозиторію низькоплавкий віск, як-то суміш гліцеридів жирної кислоти та масла какао, по-перше плавлять та в цьому диспергують активну складову, наприклад, перемішуванням. Тоді розплавлену гомогенну суміш заливають у форму

відповідного розміру та дозволяють охолоджуватися та твердіти.

Придатними носіями є магній карбонат, магній стеарат, тальк, лактоза, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао, та подібне.

Таблетки, порошки, облатки та капсули можна застосовувати як тверді форми дозування, придатні для перорального застосування.

Рідкі форми композицій охоплюють розчини, суспензії та емульсії. Стерильні водні або водно-пропіленгліколеві розчини активних сполук можна згадувати як приклад рідких препаратів, придатних для парентерального застосування. Рідкі композиції також можна виготовляти у водному розчині поліетилгліколю.

Водні розчини для перорального застосування можна отримувати розчиненням активної складової у воді та додаванням придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів та загущувальних засобів як бажано. Водні суспензії для перорального застосування можна робити диспергуванням тонко розподіленої активної складової у воді разом із в'язким матеріалом, як-то природні синтетичні клеї, смоли, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та інші суспендувальні засоби, відомі спеціалісту фармацевтичної композиції в рівні техніки.

Термін "композиція" охоплює розробку рецептури активної складової із матеріалом як носієм для інкапсулювання, що постачає капсулу, в якій активну складову (із або без інших носіїв) оточено носієм, який, отже, є в асоціації із цим. Подібне являють собою облатки.

Вважають, що профілактика є особливо важливою для лікування суб'єктів, які потерпають від попереднього нападу, або вважаються такими, що є при підвищеному ризику даної хвороби або стану. Суб'єкти при ризику розвитку конкретної хвороби або стану звичайно охоплюють таких, які мають сімейний анамнез хвороби або стану, або які за генетичним тестуванням абр скринінгом є дуже сприйнятливими до розвитку хвороби або стану.

У деяких утіленнях фармацевтична композиція є в одиничній формі дозування. У такій формі композицію розподілено в одиничних дозах, які містять придатні кількості активної складової. Одинична форма дозування може бути впакованим препаратом, комплектом, який містить дискретні кількості препаратів, наприклад, дискретні таблетки, капсули та порошки у флаконах або ампулах. Одинична форма дозування також може бути капсулою, облаткою або таблеткою, або це може бути придатною кількістю будь-яких упакованих форм.

Потрібно, щоб дозування залежало від шляху застосування, тяжкості хвороби, віку та маси пацієнта та інших факторів, які звичайно розглядає лікар при визначенні найбільш придатного для конкретного пацієнта індивідуального режиму та рівня дозування.

Придатні діапазони добової дози дорівнюють, приблизно, 0,05 мг/кг – 5,0 мг/кг. Одиничні дози умовно можна застосовувати однократно або більше одного разу на добу; наприклад, 2, 3, або 4 рази на добу; краще – 1 або 2 рази на добу. Типовий режим дозування – пероральний, внутрішньом'язовий або внутрішньовенний, від одного разу або двічі на тиждень до одного разу або двічі на добу при 3,5 – 350 мг.

Фармацевтичну композицію, яка містить сполуку винаходу, можна легко формувати як таблетки, пігулки, капсули, сиропи, порошки або гранули для перорального застосування; стерильні парентеральні або підшкірні розчини, суспензії для парентерального застосування; або супозиторії для ректального застосування; які добре відомі в рівні техніки.

Для клінічного застосування, сполуки винаходу вводять у фармацевтичні композиції для перорального, ректального, парентерального або будь-якого іншого способу застосування. Фармацевтичні композиції містять, принаймні, одну сполуку винаходу в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними інгредієнтами. Носій може бути в наступній формі: тверда речовина, напівтверда речовина або рідкий розріджувач або капсула. Ці фармацевтичні препарати є подальшим предметом винаходу. Залежно від способу застосування фармацевтична композиція може містити, приблизно, 0,05 мас. % – 99 мас. % (процент за масою), або, приблизно, 0,05 мас. % – 80 мас. %, або, приблизно, 0,10 мас. % – 70 мас. %, або, приблизно, 0,10 мас. % – 50 мас. %, активної складової, всі проценти за масою базовано на загальній композиції.

При отримання фармацевтичної композиції, яка містить принаймні, одну сполуку заявленого винаходу у формі одиниць дозування для перорального застосування, вибрану сполуку можна змішувати із твердою речовиною, порошкоподібними інгредієнтами, або іншим придатним



інгредієнтом, а також із дезінтегровальними засобами та змащувачами. Тоді суміш пресували в гранули або в таблетки.

М'які желатинові капсули можна отримувати як капсули, які містять суміш активної сполуки або сполук винаходу. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули активної сполуки.

5 Тверді желатинові капсули також можуть містити активну сполуку в комбінації із твердими порошкоподібними інгредієнтами.

Одиниці дозування для ректального застосування можна отримувати (i) у формі супозиторіїв, які містять активну речовину, змішану з нейтральною жирною основою; (ii) у формі желатинової ректальної капсули, яка містить активну речовину в суміші із придатними наповнювачами для желатинових ректальних капсул; (iii) у формі готової мікроклізми; або (iv) у формі сухої композиції мікроклізми для розміщення в придатному розчиннику перед застосуванням.

10 Рідкі препарати для перорального застосування можна отримувати у формі сиропів або суспензій, наприклад, розчинів або суспензій, які містять активну складову. Якщо бажано, такі рідкі препарати можуть містити барвники, ароматизатори, сахарин та карбоксиметилцелюлозу або інший загусник засіб. Рідкі препарати для перорального застосування також можна отримувати у формі сухого порошку для розміщення в придатному розчиннику перед застосуванням.

Рідкі препарати для перорального застосування можна отримувати у формі сиропів або суспензій, наприклад, розчинів або суспензій, які містять активну складову. Якщо бажано, такі рідкі препарати можуть містити барвники, ароматизатори, сахарин та карбоксиметилцелюлозу або інший загусник засіб. Рідкі препарати для перорального застосування також можна отримувати у формі сухого порошку для розміщення в придатному розчиннику перед застосуванням.

15 Розчини для парентерального застосування можна отримувати як розчин, принаймні, одної сполуки винаходу у фармацевтично прийнятному розчиннику. Ці розчини також можуть містити стабілізуювальні інгредієнти та/або буферуювальні інгредієнти, їх дисперговано в одиничних дозах у формі ампул або флаконів. Розчини для парентерального застосування також можна отримувати як сухий препарат для розміщення в придатному розчиннику перед застосуванням.

Розчини для парентерального застосування можна отримувати як розчин, принаймні, одної сполуки винаходу у фармацевтично прийнятному розчиннику. Ці розчини також можуть містити стабілізуювальні інгредієнти та/або буферуювальні інгредієнти, їх дисперговано в одиничних дозах у формі ампул або флаконів. Розчини для парентерального застосування також можна отримувати як сухий препарат для розміщення в придатному розчиннику перед застосуванням.

Комбінації, де сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний *in vivo* до гідролізу її амід, або фармацевтичну композицію або склад, який містить сполуку формули (I), застосовують одночасно, сумісно, послідовно або роздільно із ще одною фармацевтично активною сполукою або сполуками, вибраними з наступного:

25 (i) антидепресанти, як-то агомелатин, амітриптилін, амоксапін, бупропіон, циталопрам, кломіпрамін, десипрамін, доксерін, дулоксетин, елзасонан, ескиталопрам, флуваксамін, флуоксетин, гепірон, іміпрамін, іпсапірон, мапрітилін, нортриптилін, нефазодон, пароксетин, фенелзін, протриптилін, рамелтеон, ребоксетин, рабалзотан, сертралін, сибутрамін, тіонісоксетин, транілципромаїн, тразодон, тріміпрамін, венлафаксин та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(i) антидепресанти, як-то агомелатин, амітриптилін, амоксапін, бупропіон, циталопрам, кломіпрамін, десипрамін, доксерін, дулоксетин, елзасонан, ескиталопрам, флуваксамін, флуоксетин, гепірон, іміпрамін, іпсапірон, мапрітилін, нортриптилін, нефазодон, пароксетин, фенелзін, протриптилін, рамелтеон, ребоксетин, рабалзотан, сертралін, сибутрамін, тіонісоксетин, транілципромаїн, тразодон, тріміпрамін, венлафаксин та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(ii) нетипові антисептики, охоплюючи, наприклад, кветіапін, літій та їх еквіваленти та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

35 (iii) нейролептики, оголюючи, наступне: амисулприд, арипіпразол, азенапін, бензисоксидил, біфепрунокс, карбамазепін, клозапін, хлорпромазін, дебенапін, дівапрокс, дулоксетин, есзопіклон, галоперидол, ілоперидон, ламотригін, локсапін, мезоридазин, оланзапін, паліперидон, перлапін, перфеназін, фенотіазин, фенілбутилпиперидин, пімозид, проклорперазин, рисперидон, сертиндол, сульфідрид, супроклон, суриклон, тіоридазин, трифлуоперазин, триметозин, валпроат, вапроєва кислота, зориклон, зотепін, зипрасидон та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(iii) нейролептики, оголюючи, наступне: амисулприд, арипіпразол, азенапін, бензисоксидил, біфепрунокс, карбамазепін, клозапін, хлорпромазін, дебенапін, дівапрокс, дулоксетин, есзопіклон, галоперидол, ілоперидон, ламотригін, локсапін, мезоридазин, оланзапін, паліперидон, перлапін, перфеназін, фенотіазин, фенілбутилпиперидин, пімозид, проклорперазин, рисперидон, сертиндол, сульфідрид, супроклон, суриклон, тіоридазин, трифлуоперазин, триметозин, валпроат, вапроєва кислота, зориклон, зотепін, зипрасидон та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(iv) анксиолітики охоплюючи, наприклад, алнеспірон, азапірони, бензодіазепіни, барбітурати, як-то адиназолам, алпразолам, балекепам, бентазепам, бромазепам, бротізолам, бупірон, клоназепам, клоразепат, лордіазепоексид, ципразепам, діазепам, дфенгідрамін, естазолам, фенбам, флунітразепам, флуразепам, фосазепам, лоразепам, лорметазепам, мепробамат, мідазолам, нітразепам, оксазепам, празепам, куазепам, реціазепам, траказолат, трепіпам, темазепам, триазолам, улдазепам, золазепам та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

45 (v) антиконвульсанти, охоплюючи, наприклад, карбамазепін, валпроат, ламотригін, габапентин та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(vi) лікування хвороби Альцгеймера, що охоплює, наприклад, донеперзил, мемантин, такрин та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(vii) лікування хвороби Паркінсона, що охоплює, наприклад, депреніл, L-допа, рекуїр, мірапекс, інгібітори MAOB, як-то селегін та расагілін, інгвібітори comP, як-то тасмар, інгвібітори A-2, інгвібітори перепоглинання допаміну, антагоністи NMDA, агоністик нікотину, агоністи допаміну та інгібітори нейроналсинтази нітроген оксиду, та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

55 (viii) лікування мігрені, що охоплює, наприклад, алмотриптан, амантадин, бромокриптин, буталбітал, каберголін, дихлоралфеназон, елетриптан, фроватриптан, лісурид, наратриптан,

(viii) лікування мігрені, що охоплює, наприклад, алмотриптан, амантадин, бромокриптин, буталбітал, каберголін, дихлоралфеназон, елетриптан, фроватриптан, лісурид, наратриптан,

перголід, праміпексол, ризатриптан, ропінірол, суматриптан, золмітриптан, зомітриптан, та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(ix) лікування інсульту, що охоплює, наприклад, абсиксимаб, активас, NXY-059, ситіколін, кробенетин, десмотеплас, репінотан, траксопродил та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(x) лікування активного енурезу, що охоплює, наприклад, дарафенацин, фалвоксат, оксипутунін, прпіверин, робалзотан, соліфенацин, толтеродин та та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(xi) лікування невропатичного болю, що охоплює, наприклад, габапентин, лідодерм, прегаблін та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(xii) лікування ноцицептивного болю, як-то целекоксиб, еторикоксиб, луміракоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, диклофенак, локсопрофен, напроксен, парацетамол та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(xiii) лікування безсоння, що охоплює, наприклад, агомелатин, алобарбітал, алонімід, амобарбітал, бензоктамін, бутабарбітал, капурід, хлорал, клоперидон, клофетат, дексclamол, етхлорвінол, етомідат, глутетимід, галазепам, гідроксизин, меклокуалон, мелатонін, мефобарбітал, метакуалон, мідафлур, нісобамат, пентобарбітал, фенобарбітал, пропофол, рамелтеон, ролетамід, триклофос, секобарбітал, залерлон, золпідем та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

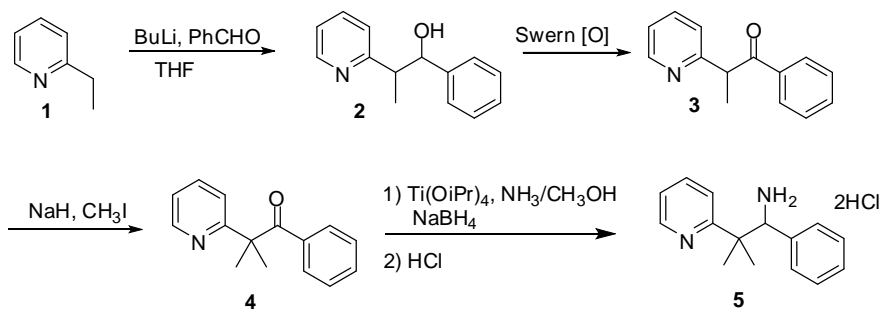
(xiv) стабілізатори настрою, охоплюючи, наприклад, кабамазепін, дівалпроекс, габапентин, ламотригін, літій, оланзапін, кветіапін, валпроат, валпроєову кислоту, верапаміл, та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

(xv) анальгетики, охоплюючи, наприклад, ацетамінофен, ібупрофен, напроксен, гідрокодон, охоксиодон, диклофенак, піроксикам, етодолак, фенпрофен, кетопрофен, кеторолак, локсопрофен, меклофенамат, мелоксикам, габапентин, парацетамол, морфін, фентил, інгвібітори циклооксигенази-2, целекоксиб, еторикоксиб, луміракоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, кодеїн, пропоксифен, трамадол та еквіваленти, та їх фармацевтично активні ізомери та метаболіти.

Такі комбінації продуктів застосовують в описаному тут діапазоні дозування сполуки цього винаходу та іншу фармацевтично активну сполуку або сполуки в дозволеному до застосування дозуванні

Взагалі, сполуки заявленого винаходу можна отримувати Згідно із наступними схемами та відомими знаннями спеціалістів у рівні техніки, та/або Згідно зі способами, викладеними в наступних прикладах. Розчинники, температури, тиск та інші умови реакції може легко вибрати звичайний спеціаліст у рівні техніки. Вихідні матеріали є в продажу, або їх легко може отримати спеціаліст у рівні техніки.

Схема I



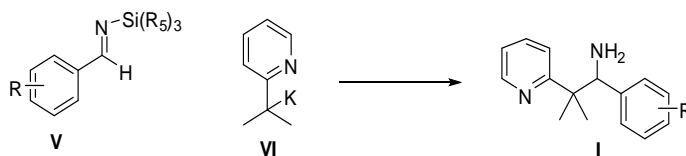
Етап 1: Сполуку Згідно із формулою II можна отримувати обробкою 2-етилпіридину придатною сильною основою, як-то, бутиллітій, у придатному розчиннику, як-то ТГФ, а потім – ароматичним альдегідом.

Етап 2: Сполуку Згідно із формулою III можна отримувати обробкою сполуки Згідно із формулою II придатним окисником, як-то окисник Сверна, у придатному розчиннику, як-то ДХМ.

Етап 3: Сполуку Згідно із формулою IV можна отримувати обробкою сполуки Згідно із формулою III придатною сильною основою, як-то натрій гідрид, у придатному розчиннику, як-то ТГФ, та придатним алкілувальним засобом, як-то метилйодид.

Етап 4: Сполуку Згідно із формулою I можна отримувати обробкою сполуки Згідно із формулою IV придатним джерелом аміну, як-то аміак, у придатному розчиннику, як-то метанол, та придатним відновлювальним засобом, як-то натрій боргідрид.

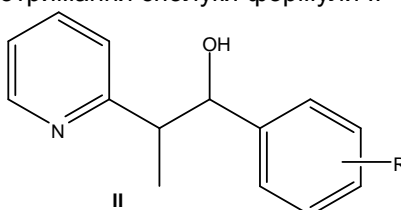
Схема II



Сполуку Згідно із формулою I можна отримувати обробкою сполуки Згідно із формулою V, яку отримано Згідно із Panunzio, M and Zarantonelo, P. Org. Proc. Res. Dev. (1998) 2 49-59), сполукою Згідно із формулою VI, отриманою Згідно із Pasquinet et al, Tetrahedron 54 (1998) 8771-8782), у придатному розчиннику, як-то ТГФ.

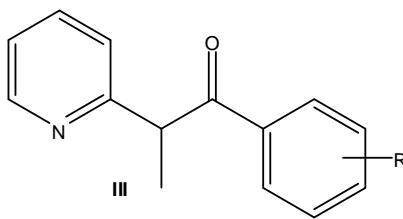
Згідно із заявленим винаходом також запропоновано способи отримання описаних вище сполук, які полягають у наступному:

а) обробка 2-етилпіридину придатною сильною основою в придатному розчиннику, а потім – ароматичним альдегідом для отримання сполуки формули II

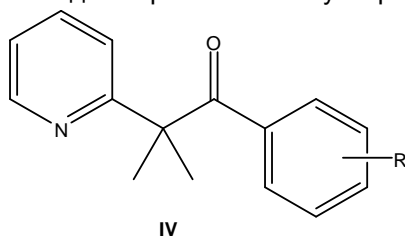


де R відповідає необов'язковому заміснику на  $\text{Ar}_2$  у сполуці за п. 1;

б) обробка сполуки формули II придатним окисником у придатному розчиннику для отримання сполуки формули III



с) обробка сполуки формули III придатною сильною основою в придатному розчиннику та придатним алкілувальним засобом для отримання сполуки формули IV.



д) обробка сполуки формули IV придатним джерелом аміну в придатному розчиннику та придатним відновлювальним засобом для отримання сполуки, описаної вище.

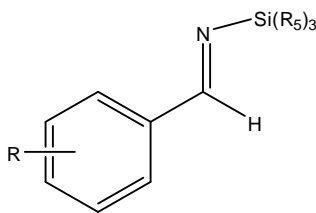
У деяких утіленнях в а) придатною сильною основою є бутиллітій та розчинником є тетрагідрофуран (ТГФ).

У деяких утіленнях в б) окисником є окисник Сверна та розчинником є ДХМ.

У деяких утіленнях в с) сильною основою є натрій гідрид, розчинником є тетрагідрофуран (ТГФ), та алкілувальним засобом є метилйодид.

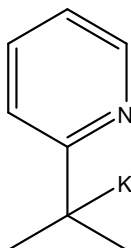
У деяких утіленнях в д) джерелом аміну є аміак, розчинником є метанол, та відновлювальним засобом є натрій боргідрид.

Згідно із заявленим винаходом також запропоновано способи отримання описаних вище сполук, які полягають в обробці сполуки формули V



V

де R відповідає необов'язковий замісник на  $Ar_2$  в описаних вище сполуках, та де  $R_5$  – метил, сполукою формули VI



VI

де K – калій, або калій протийон, у придатному розчиннику для отримання описаних вище сполук.

У деяких утіленнях розчинником є тетрагідрофуран (ТГФ).

Слід розуміти, що деякі з кілець замісників у сполуках заявленого винаходу можна вводити звичайними реакціями ароматичного заміщення або створювати модифікаціями відповідних функціональних груп до або безпосередньо після наведених вище процесів, та це, по суті, уведено в аспект способу винаходу. Такі реакції та модифікації охоплюють, наприклад, введення замісника способами реакції ароматичного заміщення, відновлення замісників, алкілювання замісників та окиснення замісників. Реагенти та умови реакції для таких процедур є добре відомими в хімії в рівні техніки. Конкретні приклади реакцій ароматичного заміщення охоплюють введення нітрогрупи застосуванням концентрованої нітратної кислоти, введення групи ацилу застосуванням, наприклад, ацилгалогеніду та кислоти Льюїса (як-то алюміній трихлорид) в умовах Фриделя–Крафтса; введення групи алкілу застосуванням алкілгалогеніду та кислоти Льюїса (як-то алюміній трихлорид) в умовах Фриделя–Крафтса; та введенням галогеногрупи. Конкретні приклади модифікацій охоплюють відновлення нітрогрупи аміногрупи, наприклад, каталітичною гідрогенізацією з нікелевим каталізатором або обробкою залізом у присутності хлоридної кислоти з нагріванням; окиснення алкілтіо до алкілсульфінілу або алкілсульфонілу.

Також слід розуміти, що в деяких згаданих тут реакціях може бути потрібним/бажаним захист будь-яких чутливих груп у сполуках. Приклади, де захист є потрібним або бажаним, та придатні способи захисту відомі спеціалісту в рівні техніки. Згідно із стандартною практикою можна застосовувати звичайні захисні групи (для ілюстрації, дивись Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley та Sons, 1999). Отже, якщо реагенти містять групи, як-то аміно, карбоксил або гідроксил, вони можуть бути бажаними для захисту групи в деяких згаданих тут реакціях.

Придатною захисною групою для аміно- або алкіламіногрупи є, наприклад, наступне: ацил, наприклад, алканойл, як-то ацетил, алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл або т-бутоксикарбоніл, арилметоксикарбоніл, наприклад, бензилоксикарбоніл, або ароїл, наприклад бензоїл. Умови зняття захисту для вищевказаних захисних груп обов'язково змінюють із вибором захисної групи. Отже, наприклад, групу ацилу як-то алканойл або алкоксикарбоніл, або ароїл, можна видаляти наприклад, гідролізом придатною основою, як-то гідроксид лужного металу, наприклад літій або натрій гідроксид. Альтернативно групу ацилу, як-то т-бутоксикарбоніл, можна видаляти, наприклад, обробкою придатною кислотою, як-то хлоридна, сульфідна або фосфатна кислота або трифлуороцтова кислота, та арилметоксикарбоніл, як-то бензилоксикарбоніл, можна видаляти, наприклад, гідрогенізацією з каталізатором, як-то паладій на вугіллі, або обробкою кислотою Льюїса, наприклад, бор трис(трифлуороацетатом). Придатною альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фталоїл, який можна видаляти обробкою алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном або гідразином.

Придатною захисною групою для гідрокси-групи є, наприклад, група ацилу, наприклад, група

алканоїлу, як-то ацетил, ароїл, наприклад, бензоїл, або арилметилу, наприклад, бензил. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп слід обов'язково змінювати з вибором захисної групи. Отже, наприклад, групу ацилу, як-то алканоїл або ароїл, можна видаляти, наприклад, гідролізом придатною основою, як-то гідроксид лужного металу, наприклад літій або натрій гідроксид. Альтернативно, арилметил, як-то бензил, можна видаляти, наприклад, гідрогенізацією з каталізатором, як-то паладій на вугіллі.

Придатною захисною групою для карбокси-групи є, наприклад, група естерифікування, наприклад, група метилу або етилу, яку можна видаляти, наприклад, гідролізом основою, як-то натрій гідроксид, або наприклад, група т-бутилу, яку можна видаляти, наприклад, обробкою кислотою, наприклад, органічною кислотою, як-то трифлуороцтова кислота, або наприклад, бензил, що можна видаляти, наприклад, гідрогенізацією з каталізатором, як-то паладій на вугіллі.

Захисні групи можна видаляти на будь-якій придатній стадії синтезу застосуванням звичайних способів, добре відомих у хімії в рівні техніки.

#### Приклади

Далі винахід розкрито в наступних прикладах. Слід розуміти, що приклади надано тільки для ілюстрації. З вищенаведеного обговорення та прикладів спеціаліст у рівні техніки може з'ясувати, по суті, характерні ознаки винаходу, без відхилення щодо його суті та меж може робити різні зміни та модифікації, щоб пристосовувати до умов різноманітного застосування. Як результат, винахід не обмежено пояснювальними прикладами, викладеними нижче, але краще розкрито у формулі винаходу, яку додано.

Усі температури надано в градусах Цельсія (°C). Якщо не вказано інакше, роботи виконували при кімнатній температурі або температурі навколишнього середовища (18-25 °C).

Якщо не вказано інакше, комерційні реагенти, застосовані в прикладі для отримання сполук, застосовували без додаткового очищення.

Якщо не вказано інакше, розчинники, застосовані в прикладі для отримання сполук, є безводними комерційними, застосованими без подальшого висушування або очищення.

Якщо не вказано інакше, для визначення застосовували спектрометрію ядерного магнітного резонансу: спектрометр Varian Unity Inova 400, що працює при 400 МГц для  $^1\text{H}$ , оснащений 5 мм інверсним потрійним резонансним зондом для виявлення  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  із магнітним полем, забезпеченим надпровідним електромагнітом 9,4 Tesla Oxford та автоматизованим місцем роботи Sun Microsystems SunBlade 1000. Хімічні зсуви наведено в частинах-на-мільйон (δ) від внутрішнього стандарту тетраметилсилану.

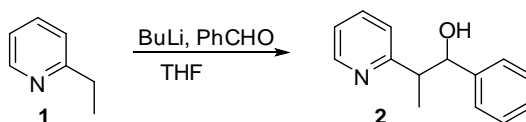
Якщо не вказано інакше, для мас-спектрометричного визначення застосовано наступний спосіб: квадрупольний мас-спектрометр Waters ZMD, поєднаний до системи PX Waters 1525 із діодним матричним детектором Waters 996. Зразки вводили автоматичним приладом для відбору проби Waters 2700. Спектрометр має джерело електророзпилювання, що працює в режимі позитивного та негативного іону. Додаткове визначення отримували застосуванням детектору Sedex 65 ELS. Усі співвідношення m/z надано для іон M+1.

Хоральну хроматографію для відокремлення енантімерів робили, застосовуючи систему надкритичної рідинної хроматографії Berger multi gram II (SFC), оснащену колонкою ADH, 21,2 × 250 мм, ізократичним градієнтом перебігу 15 % ізопропанолу з 0,5 % ізопропіламіном в  $\text{CO}_2$ , швидкістю потоку 70 мл/хвил. та УФ-визначенням при 230 нм.

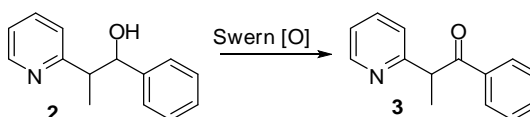
Назви наведених тут сполук надавали, застосовуючи AutoNom 2000 у ISIS/Draw. AutoNom (автоматична номенклатура) є програмою створення хімічної назви, яка визначає хімічні назви системи IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) для зображених структур натисканням кнопки.

Тут застосовували наступні скорочення: ACN: ацетонітрил; AcOH: оцтова кислота;  $\text{CDCl}_3$ : дейтерований хлороформ;  $\text{D}_3\text{OD}$ : дейтерований метанол; ДХМ: дихлорметан; ДМФ: N, N-диметилформамід; ДМСО: диметилсульфоксид; ДМСО-d6: дейтерований диметилсульфоксид; ELS: спектроскопія енергетичних втрат електронів; EtOAc: етилацетат; еквів.: еквівалент; прикл.: приклад; ВЕРХ: вискоєфективна рідинна хроматографія; HCl: хлоридна кислота;  $\text{H}_2\text{O}$ : вода;  $\text{H}_2\text{SO}_4$ : сульфатна кислота; LAH: літій алюміній гідрид; PXMС: рідинна хроматографія мас-спектрометрія; m/z: співвідношення маси до заряду; LDA: літій діізопропіламід; MeOH: метанол;  $\text{MgSO}_4$ : магній сульфат; хвил.: хвил.; МС: мас-спектр; т.пл.: точка плавлення;  $\text{NaNH}_4$ : натрій боргідрид; n-BuLi: літій-1-бутанід;  $\text{NaHCO}_3$ : натрій гідрогенкарбонат; NaOH: натрій гідроксид;  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ : натрій сульфат;  $\text{NH}_4\text{Cl}$ : амоній хлорид; ЯМР: ядерний магнітний резонанс;  $\text{N}_2$ : газоподібний азот: кімнатна температура; rt = час утримування; насич.: насичений; ТГФ: тетрагідрофуран; та УФ: ультрафіолет.

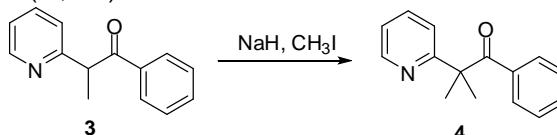
Приклад 1А: 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін через схему I



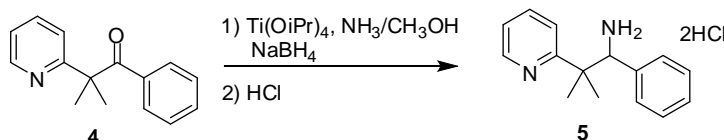
1-Феніл-2-(піридин-2-іл) пропан-1-ол (2): н-бутиллітій (2,5 М, 15,0 мл, 36,0 ммоль) додавали помірно краплями до розчину 2-етилпіридину (4,1 мл, 36,0 ммоль) у ТГФ (56 мл) при  $-40^{\circ}\text{C}$ . Отриманий темно-червоний розчин тримали при  $-30^{\circ}\text{C}$  –  $-20^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год. і тоді охолоджували до  $-60^{\circ}\text{C}$ . Розчин бензальдегіду (3,7 мл, 36,0 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали помірно краплями. Реакційній суміші дозволяли нагріватися до  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год. і тоді гасили водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш розділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (2  $\times$  50 мл). Екстракти поєднували, сушили, концентрували та очищали хроматографією на колонці (гексан/етилацетат 10:1 до 1:1) що дає 2 (7,0 г, 91 %) як жовту олію. Ця суміш містила два діастереоізомери (3:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) для головного ізомеру:  $\delta$  1,14 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 2,98 (q,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,70-4,75 (m, 1H), 5,13-5,16 (m, 1H), 6,80-7,39 (m, 8H), 8,34 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H).



1-Феніл-2-(піридин-2-іл) пропан-1-он (3): розчин ДМСО (5,5 мл, 77,5 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали помірно краплями до розчину оксалілхлориду (3,3 мл, 39,0 ммоль) у дихлорметані (100 мл) при внутрішній температурі  $-60^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвил. і тоді розчин повільно додавали 1-феніл-2-(піридин-2-іл) пропан-1-ол (2) (7,0 г, 32,8 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при внутрішній температурі  $-60^{\circ}\text{C}$ . Через 30 хвил. повільно додавали триетиламін (22,3 мл, 0,16 моль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Після 15 хвил. реакції дозволяли нагріватися до  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвил. і тоді гасили водою. Суміш розділяли та водну фазу екстрагували дихлорметаном (2  $\times$  50 мл). Екстракти поєднували, промивали розсоллом, сушили, концентрували та очищали хроматографією на колонці (гексан/етилацетат 10:1 – 4:1) що дає 3 (6,4 г, 91 %) як жовту олію.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,51-1,54 (m, 3H), 4,84-4,92 (m, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 2H), 8,47-8,48 (m, 1H).



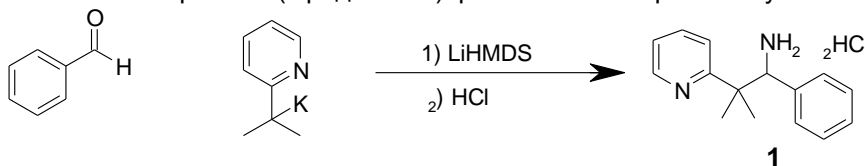
2-Метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл) пропан-1-он (4): Розчин сполуки 3 (3,0 г, 14,2 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали до суспензії натрій гідриду (60 %, 0,63 г, 15,6 ммоль) у ТГФ (60 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш тримали при тій же температурі протягом 2 год. та додавали метилйодид (0,93 мл, 14,9 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакційній суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури протягом ночі й тоді гасили водою. Суміш розділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (2  $\times$  40 мл). Екстракти поєднували, промивали розсоллом, сушили, концентрували та очищали хроматографією на колонці (гексан/етилацетат 50:1 – 4:1), що дає 4 (2,2 г, 69 %) як жовту тверду речовину.



2-Метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл) пропан-1-амін дигідрогенхлорид (1): Свіжий дистильований  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$  (11,2 мл, 38,0 ммоль) додавали до розчину 4 (4,4 г, 19,0 ммоль) в аміаку в метанолі (7 М, 30 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. і тоді охолоджували до  $0^{\circ}\text{C}$ . Додавали повільно  $\text{NaBH}_4$  (1,4 г, 38,0 ммоль). Тоді реакцію є нагрівали до кімнатної температури протягом 3 год. і тоді заливали в амоній гідроксид (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2  $\times$  50 мл). Екстракти поєднували, промивали розсоллом, сушили, концентрували та очищали хроматографією на колонці (попередньо обробленій триетиламіном) (ДХМ/метанол 20:1), що дало вільну основу 1 (3,0 г) як жовту олію. Цю олію розчиняли в ізопропілацетаті (50 мл) та додавали розчин 5-6 N HCl в ізопропіловому спирті (4,0 мл). Суміш концентрували, розчиняли в метанолі, концентрували та розтирали до порошку в етері, що дало 1 (4,0 г, 60 %) як білу тверду речовину. т.пл. =  $188^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,59 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 3H), 8,00 (t,  $J=6,6$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=6,9$

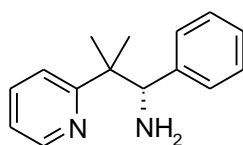
Гц, 1H), 8,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,77 (d, J=5,7 Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  22,2, 22,6, 43,7, 62,4, 126,2, 126,4, 128,1, 128,9, 129,6, 133,3, 142,9, 146,9. МС: m/z 227.

Приклад 1В: 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін через схему II

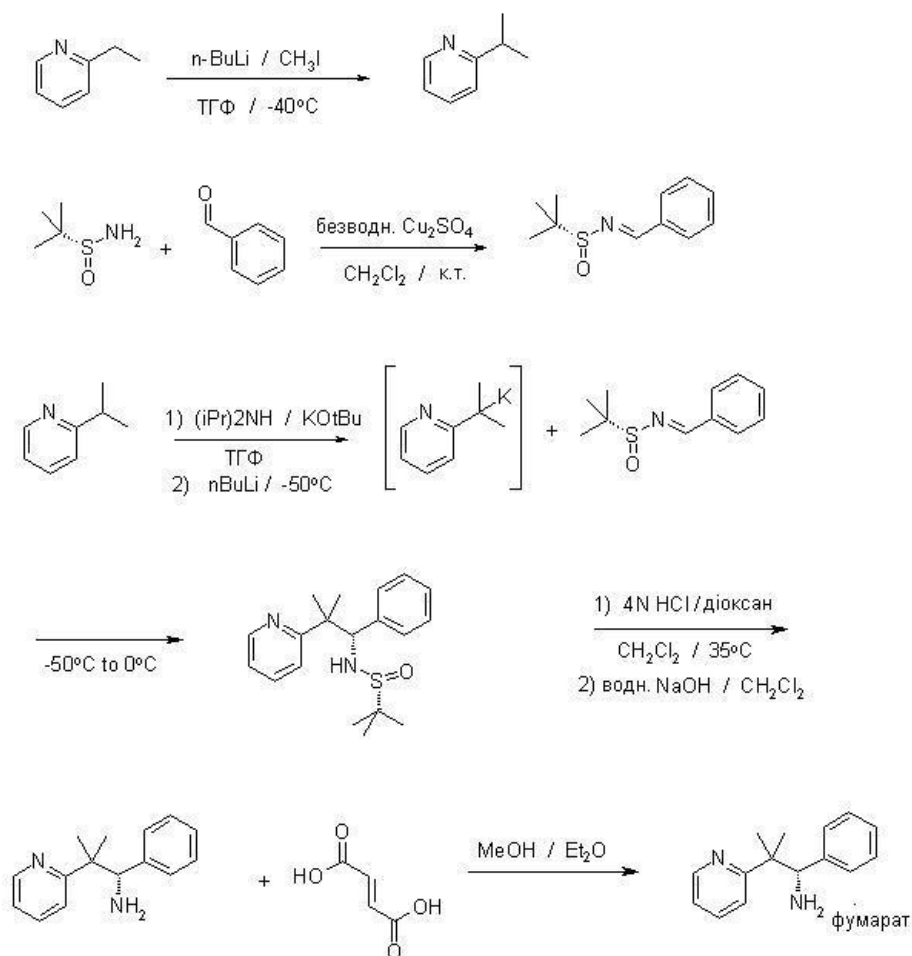


- 5 2-Метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл) пропан-1-амін дигідрогенхлорид. До перемішаного розчину бензальдегіду (3,44 мл, 33,92 ммоль) у ТГФ (35 мл) додавали розчин у ТГФ літій біс(триметилсиліл)аміду (37,3 мл, 37,32 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. До отриманого розчину додавали помірковано краплями (2-(піридин-2-іл)пропан-2-іл)калій (6,48 г, 40,71 ммоль) при -20 – -15 °С, отриманий наступним способом: в
- 10 суху, промиту азотом колбу розміщували калій 2-метилпропан-2-олат (61,9 мл, 61,89 ммоль) (1,0 М в ТГФ) та діізопропіламін (8,75 мл, 61,89 ммоль). Суміш охолоджували до -20 °С та повільно додавали BuLi (30,9 мл, 49,51 ммоль), що дає жовтий розчин. Тоді реакційну суміш охолоджували до -50 °С та додавали 2-ізопропілпіридин (5 г, 41,26 ммоль) і суміш перемішували 30 хвил. Тоді суміш перемішували при -20 °С протягом 30 хвил., та додавали
- 15 насич.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш екстрагували ЕА (3х). Поєднані ЕА промивали насич. NaCl, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували на колонці ISCO (24 0 г), елюючи 0-70 % ЕА/Гекс., тоді – 5 % MeOH/ДХМ, що дає 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін (6,07 г, 79 %) як жовту олію. Цю олію розчиняли в ізопропілацетаті (50 мл) та додавали розчин 5-6 N HCl в ізопропіловому спирті (4,0 мл). Суміш концентрували, розчиняли в метанолі, концентрували та
- 20 розтирали до порошку в етері, що дало 1 (4,0 г, 60 %) як білу тверду речовину. т.пл. = 188 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,59 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 3H), 8,00 (t, J=6,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,77 (d, J=5,7 Гц, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  22,2, 22,6, 43,7, 62,4, 126,2, 126,4, 128,1, 128,9, 129,6, 133,3, 142,9, 146,9. МС: m/z 227.

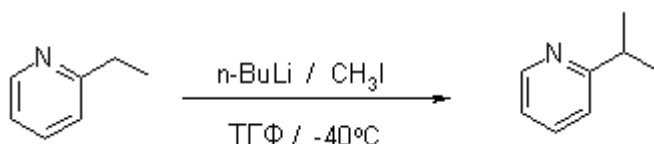
- 25 Приклад 2: (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін отримували, починаючи з рацемічного 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін, застосовуючи хіральну хроматографію SFC. Цю олію розчиняли в ізопропілацетаті та додавали розчин 5-6 N HCl в ізопропіловому спирті. Суміш концентрували, та розтирали до порошку в етері, що дало 3 як білу тверду речовину. т.пл. = 188 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,59 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 5,09
- 30 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 3H), 8,00 (t, J=6,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,77 (d, J=5,7 Гц, 1H). МС: m/z 227.



Альтернативний шлях отримання сполуки прикладу 2 описано нижче.



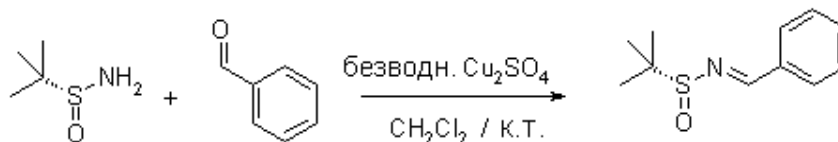
Отримання: 2-Ізопропілпіридин



- 2- Ізопропілпіридин отримували способом з Р. Росса, et. al. (Tetrahedron Vol. 54, pp. 8771-8782 (1998). Розчин 2-етилпіридину (1000 г, 9,332 молей) у безводному тетрагідрофурани (6000 мл) охолоджували до  $-35^\circ\text{C}$  в бані сухий льод/ацетон. Додавали помірковано швидко краплями протягом 1,5 год. н-бутиллітій (3970 мл 2,5 молярного, 9,925 молей), підтримуючи внутрішню температуру при  $-20^\circ\text{C}$  –  $-25^\circ\text{C}$ . Перемішування продовжували протягом додаткових 1,5 год. при  $-20^\circ\text{C}$ , тоді реакцію охолоджували до  $-45^\circ\text{C}$ . Іодметан (642 мл, 1458 г, 10,272 молей) додавали краплями при помірній поміркованій швидкості протягом 1,5 год., підтримуючи температуру реакції між  $-40^\circ\text{C}$  та  $-45^\circ\text{C}$ . Після завершення додавання суміші дозволяли перемішуватися протягом додаткових 2 год. при  $-40^\circ\text{C}$ , тоді гасили швидким поміркованим додаванням краплями води (4000 мл) протягом 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  та обробляли концентрованою хлоридною кислотою (1150 мл), додавали протягом 15 хвил. Суміші дозволяли перемішуватися протягом додаткової години при нагріванні до  $15^\circ\text{C}$ , тоді переносили до ділильної лійки з діетилетером (2000 мл), та шари відокремлювали. Водну фазу промивали діетилетером ( $3 \times 1000$  мл), тоді робили лужною ( $\text{pH}=9$ ) обробкою твердим калій карбонатом. Водну суміш екстрагували діетилетером ( $4 \times 1000$  мл). Поєднані екстракти промивали насиченим розсолон (1000 мл), тоді сушили (безводний магній сульфат). Фільтрування, , а потім – видалення розчинника під зниженим тиском при кімнатній температурі, дало сирий продукт як червонувато-оранжеву рідину ( $\sim 2000$  мл). Цей сирий продукт дистильовали (двічі) при атмосферному тиску через тридюймову скляну колонку вігеаух, збираючи бажаний 2-ізопропілпіридин (точка кипіння  $158\text{--}163^\circ\text{C}$ ) як бліду жовту рідину (926 г, 82 % вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  млн $^{-1}$  8,53 (d,  $J=4,22$  Гц, 1 H) 7,59 (td,  $J=7,59$ , 1,69 Гц, 1 H) 7,16 (d,  $J=8,01$  Гц, 1 H) 7,08 (ddd,  $J=7,38$ , 4,85, 0,84 Гц, 1 H) 2,94–3,25 (m,  $J=6,91$ , 6,91, 6,91, 6,91, 6,74 Гц, 1 H) 1,31 (d,  $J=6,74$  Гц, 6 H).

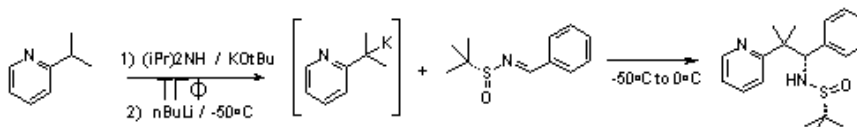


Отримання: (R, E)-N-бензиліден-2-метилпропан-2-сульфінамід



До розчину (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1032 г, 8,515 молей) у дихлорметані (14000 мл) додавали в одній порції бензальдегід (1000 г, 9,423 молей) при кімнатній температурі. Безводний купрум (II) сульфат (2718 г, 17,029 молей) додавали в порціях як тверду речовину протягом 10 хвил. та промивали додатково дихлорметаном (1000 мл). Реакційній суміші дозволяли перемішуватися протягом 45 год. при кімнатній температурі, та перевіряли завершення за допомогою ВЕРХ. Суміш фільтрували через прокладку целіту для видалення купрум (II) сульфату. Осад на фільтрі промивали дихлорметаном (4 × 1500 мл), та поєднані фільтрати концентрували під зниженим тиском до мутної жовтої олії (1914 г, 107 % теорії). Сирий продукт піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи із градієнтом 0-10 % етилацетату в дихлорметані, що дало очищений сульфінамід як бліду жовту олію (1563 г, 88 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн<sup>-1</sup> 8,60 (s, 1 H) 7,85 (dd, J=7,80, 1,48 Гц, 2 H) 7,40-7,62 (m, 3 H) 1,27 (s, 9 H). MS: m/z 210.

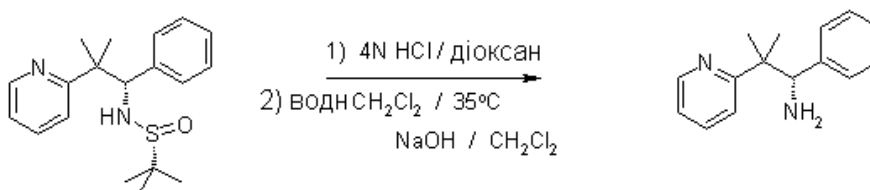
Отримання: (R)-2-метил-N-((S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропіл)пропан-2-сульфінамід.



До 1,0 М розчину калій т-бутоксид у тетрагідрофурани (3000 мл, 3,000 молей) додавали діізопропіламін (425 мл, 306,8 г, 3,032 молей). Отриманий розчин охолоджували в бані сухий льод/ацетон до -50 °С. Додавали помірно краплями розчин н-бутиллітію (980 мл 2,5 молярн., 2,450 молей) протягом 40 хвил., що дало яскравий оранжевий розчин. Суміші дозволяли перемішуватися протягом додаткових 20 хвил. при -25 °С, тоді охолоджували до -55 °С. Тоді додавали помірно краплями 2-ізопропілпіридин (1) (240,0 г, 1,981 молей) протягом 20 хвил., підтримуючи внутрішню температуру -50 °С – -55 °С, що дало червонувато-пурпуровий розчин. Суміші дозволяли перемішуватися протягом додаткових 2 год. при -50 °С, тоді застосовували безпосередньо в наступному етапі.

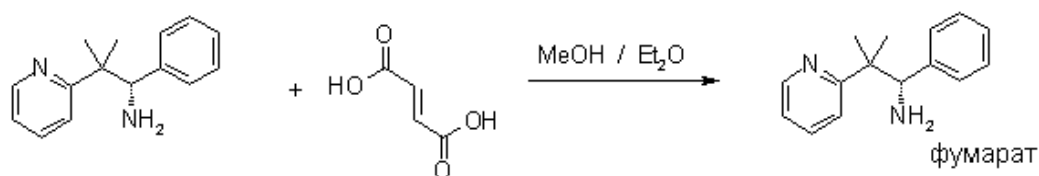
До охолодженої (-50 °С) суміші, яка містить аніон 2-Ізопропілпіридилу, додавали помірно краплями розчин (R, E)-N-бензиліден-2-метилпропан-2-сульфінамід (2) (360,0 г, 1,720 молей) в безводному тетрагідрофурани (3000 мл), протягом 3 год., підтримуючи внутрішню температуру -50 °С та -55 °С. Реакційній суміші дозволяли поступово нагріватися протягом 3 год. до 0 °С, тоді перевіряли завершення, обробляючи пробу та співставляючи за допомогою ВЕРХ. Реакцію гасили обробкою насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату (3000 мл), додаючи помірно краплі протягом 20 хвил. Після перемішування протягом додаткових 30 хвил. суміш розбавляли водою (3000 мл), та розподіляли на три порції (~4500 мл кожної). Кожну порцію розділяли етилацетатом (1000 мл), та шари відокремлювали. Поєднаний водний шар потім екстрагували етилацетатом (3 × 1000 мл). Поєднані органічні екстракти промивали насиченим розсолон (1500 мл), тоді сушили (безводним магній сульфатом). Фільтрування, а потім – видалення розчинника під зниженим тиском, залишали сирий продукт як кремового кольору тверду речовину (575,8 г, 101,3 % вихід сирого), яка є сумішшю 9:1 діастереоізомерів. Сирий матеріал перекристалізовували із суміші Гексану /EtOAc (2:1), що дає бажаний чистий одиничний діастереоізомер (371,9 г, 65,4 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн<sup>-1</sup> 8,62 (dd, J=4,85, 1,05 Гц, 1 H) 7,52 (td, J=7,80, 2,11 Гц, 1H) 7,09-7,19 (m, 4 H) 6,99 (d, J=8,01 Гц, 1 H) 6,85-6,94 (m, 2 H) 5,80 (d, J=8,01 Гц, 1 H) 4,49 (d, J=8,43 Гц, 1 H) 1,46 (s, 3 H) 1,33 (s, 3 H) 1,10 (s, 9 H). MS: m/z 331.

Отримання: (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін.



До розчину (R)-2-метил-N-((S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропіл)пропан-2-сульфінамід (1200 г, 3,631 молей), розчиненому в дихлорметані (12000 мл) додавали 4N гідрогенхлорид / діоксановий розчин (3000 мл, 12,00 молей) рівномірним струменем протягом 1 год. при кімнатній температурі. Утворену в'язку суспензію продовжували перемішувати протягом 1,5 год. при 32 °C; у цей час для покращення перемішування додавали метанол (1000 мл). Після 30 хвил. додаткового перемішування всі тверді речовини розчинялися, що дало чистий жовтий розчин, що свідчило про повну реакцію. Розчинники видаляли під зниженим тиском, що дало в'язкий жовтий залишок. Залишок переносили в дистильовану воду (5000 мл), та отриманий розчин промивали діетилетером (2 × 1000 мл) для видалення нейтральних домішок. Кислий розчин обробляли твердим натрій гідроксидом (400 г, 10,00 молей) до сильного лужного (pH=11). Отриману водну суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 1000 мл, тоді 2 × 500 мл). Поєднані органічні екстракти сушили (безводним магній сульфатом). Фільтрування, а потім – видалення розчинника під зниженим тиском, залишали в'язкий жовтий сироп. Цей залишок сушили під високим вакуумом, що дало сирий незахищений амін (880,9 г, 107,2 % теорії). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн<sup>-1</sup> 8,64 (d, J=3,79 Гц, 1 H) 7,57 (td, J=7,69, 1,90 Гц, 1 H) 7,05-7,30 (m, 7 H) 4,48 (s, 1 H) 1,47 (br.s., 2H) 1,36 (s, 3 H) 1,25 (s, 3 H). MS: m/z 227.

Отримання: (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат



(S)-2-Метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін (821,7 г, 3,63 молей) розчиняли в метанолі (5000 мл), що дало червонувато-оранжевий розчин. Розчин обробляли декольоризувальним вугіллям Norit (50 г) та перемішували при обережній дефлегмації протягом 2 год. Гарячий розчин фільтрували через прокладку Целіту, що дало світлий жовтий фільтрат. Потім осад вугілля на фільтрі промивали гарячим метанолом (2 × 1000 мл), та промивні поєднували з вихідним фільтратом. Безбарвний розчин (4) обробляли фумаровою кислотою (421,4 г, 3,63 молей), яку додавали як суху тверду речовину протягом 5 хвил. Розчину дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвил., тоді концентрували під зниженим тиском для видалення найбільшої кількості метанолу (6000 мл видаляли). Отриманий в'язкий жовтий сироп поступово при ретельному перемішуванні розбавляли діетилетером (7000 мл) до появи кристалізації. Суміш перемішували ретельно до утворення дуже великої порції кристалів. Тоді суміш розбавляли додатковим діетилетером (2000 мл, загальний об'єм 9000 мл) при ретельному перемішуванні до повної кристалізації. Кристали збирали фільтруванням із відсмоктуванням та видаляли вільну рідину. Кристали знов суспендували в суміші 9:1 діетилетеру / метанолу (2000 мл) та перемішували ретельно кілька хвил., тоді знов фільтрували до сухого. Процес повторювали другий раз. Отримані після цієї обробки білі кристали сушили до постійної маси у вакуумній сушильній шафі при 60 °C, що дало (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін фумарат (1179,3 г, 95 % вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ млн<sup>-1</sup> 9,19 (br. s., 3 H) 8,62 (d, J=3,37 Гц, 1 H) 7,71 (td, J=7,80, 1,69 Гц, 1 H) 7,17-7,39 (m, 5 H) 6,94-7,17 (m, 2 H) 6,51 (s, 2 H) 4,64 (s, 1 H) 1,35 (s, 3 H) 1,26 (s, 3 H). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ млн<sup>-1</sup> 23,7, 25,7, 43,8, 62,7, 121,3, 122,3, 128,0, 128,1, 128,6, 135,5, 137,4, 137,8, 148,7, 164,9, 168,3. MS: m/z 227.

Приклад 3: (R)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін отримували, починаючи з рацемічного 2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-аміну, застосовуючи хіральну хроматографію SFC. Цю олію розчиняли в ізопропілацетаті та додавали розчин 5-6 N HCl в ізопропіловому спирті. Суміш концентрували, та розтирали до порошку в етері, що дало 4 як білу тверду речовину. т.пл. = 188 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,59 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 5,09 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,38-7,40 (m, 3H), 8,00 (t, J=6,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,77 (d, J=5,7 Гц, 1H). MS: m/z 227.

Біологічна оцінка

Активність антагоністу рецептору NMDA можна визначити випробуванням здатності сполук інгібувати зв'язування антагоністу рецептору 10,11-дигідро-5-мети-1-5H-добензо[а, d]-циклопентен-5,10-іміну (MK801) до рецептору. Спосіб описано в Foster and Wong, Br. J. Pharmacol. 91, 403-409 (1987).

Величини ІK<sub>50</sub> прикладів 1-3 викладено в таблиці 1.

Таблиця 1

Сполука прикладу #	Зв'язування МК801 $IK_{50}$ (мкМ)
Приклад 1	12
Приклад 2	6,4
Приклад 3	35

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. 2-Метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п. 1, якою є (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін або його фармацевтично прийнятна сіль.
3. Сполука за п. 2, де фармацевтично прийнятною сіллю є сіль, утворена з хлоридної, бромідної, сульфідної, фосфатної, лимонної, виннокам'яної, молочної, піровиноградної, оцтової, бурштинової, фумарової, малеїнової, метансульфонової або бензолсульфонової кислоти.
- 10 4. Сполука за п. 2 або п. 3, якою є (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-аміну фумарат.
5. Сполука за п. 2 або п. 3, якою є (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-аміну дигідрохлорид.
6. Сполука за п. 2, якою є (S)-2-метил-1-феніл-2-(піридин-2-іл)пропан-1-амін.
- 15 7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 2, 3, 4, 5 або 6 та фармацевтично прийнятний ад'ювант, носій або розріджувач.
8. Сполука за будь-яким з пп. 2, 3, 4, 5 або 6 для використання як медикаменту.
9. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 2, 3, 4, 5 або 6 у виготовленні медикаменту для лікування депресії.
- 20 10. Застосування за п. 9, де депресією є глибокий депресивний розлад.
11. Сполука за будь-яким з пп. 2, 3, 4, 5 або 6 для використання у лікуванні депресії.
12. Сполука за п. 11, де депресією є глибокий депресивний розлад.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601