



SYNTHELABO S. A., PÁRIZS, FRANCIAORSZÁG

55.110/PA

59391

Eljárás 1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-il)-2-[4-(2-fenil-
-etil)-piperidin-1-il]-etanol és -etanon, valamint az ezeket
a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására

A bejelentés napja: 1991. 10. ¹⁶ 17.

Elsőbbsége: 1990. 10. 18. (90.12872)

FRANCIAORSZÁG

K i v o n a t

A találmány szerinti eljárással előállítható hatóanyagok
a [I] általános képlettel adhatók meg. A [I] általános képletben
X jelentése CO-csoport vagy CHOH-csoport. Az ugyancsak a találmány tárgyát képező eljárással ezekből a vegyületekből előállítható gyógyszerkészítmények a hatóanyagokat szabad bázis, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók, illetve - amennyiben a [I] általános képletben X jelentése CHOH-csoport - tiszta enantiomerek vagy enantiomerelegyek formájában tartalmazhatják. Az előállított gyógyszerkészítmények agyi rendellenességek megelőzésére és kezelésére alkalmasak. Kezelhetők velük például az agyi szenilitásban, az Alzheimer-kórban, a Pick-kórban és neurodegeneratív betegségeken szenvedő betegek. Használhatók ezek a gyógyszerkészítmények még görcsös állapotok enyhítésére és megszüntetésére, bizonyos fajta rákban, valamint AIDS-ben szenvedő betegek kezelésére.

A [I] általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy 6-(2-klór-1-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ont reagáltatnak 4-(2-fenil-etil)-piperidinnel, majd - abban az esetben, ha az X helyén CHOH -csoportot tartalmazó alkoholt kívánják előállítani - a keletkezett vegyületet redukálják. A savaddíciós sókat, a tiszta enantiomereket, valamint az enantiomerelegyeket szokásos módon állítják elő.

Handwritten signature or initials.

Handwritten letter 'I'.

55.110/PA

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 133-3733

3267/91

59391

A

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

NSIG; 007D 401/10
ABIK 34/47

Eljárás 1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-il)-2-[4-(2-fenil-
-etil)-piperidin-1-il]-etanol és -etanon, valamint az ezeket
a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények
előállítására

SYNTHELABO S.A., PARIZS, FRANCIAORSZÁG

Feltalálók: FROST Jonathan, Wissous
LARDENCIS Patrick, Bourg la Reine
FRANCIAORSZÁG

A bejelentés napja: 1991. 10. ¹⁶ 17.

Elsőbbsége: 1990. 10. 18. (90.12872),

FRANCIAORSZÁG

A találmány a [I] általános képlettel megadható 1-(3,4-di-
hidro-2-oxo-1H-kinolin-6-il)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-il]-
-etanol és -etanon, valamint az ezeket a vegyületeket hatóanyag-

ként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A GB-2071094. sz. szabadalmi bejelentésben van egy általános kémiai képlet, amely igen nagy számú vegyületre vonatkozik; részben a találmányunk szerinti vegyületekre is kiterjed. Az utóbb említett vegyületeket azonban nem írják le ebben a szabadalmi bejelentésben, mint ahogy egyébként nem ismertetnek egyetlen olyan analóg származékot sem, amely tartalmazza a [4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-il]-csoportot. A találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületek tehát újnak tekinthetők.

Másfelől az idézet szabadalmi bejelentésben az ismertetett vegyületekre vonatkozóan felsorolnak néhány gyógyászati alkalmazási lehetőséget, amelyek között azonban nem szerepelnek a találmányunk szerinti eljárással előállítható vegyületekre általunk megadottak.

A [I] általános képletben X jelentése CO-csoport vagy CHO-csoport. Az utóbb említett esetben az említett csoportnak a szénatomja királis és ilyen módon a megfelelő vegyület előfordulhat tiszta enantiomerek vagy enantiomerelegyek formájában. A vegyületek ezenkívül létezhetnek még szabad bázis vagy savaddíciósók formájában. A találmányunk természetesen vonatkozik mind ezeknek a formáknak az előállítására is.

A [I] általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő találmányunk szerint, hogy 6-(2-klór-1-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ont /amelyet az idézet szabadalmi bejelentésben ismertetnek/ reagáltatunk 4-(2-fenil-etil)-piperidinnel /amelyet a Chemical Abstracts, 52. 8138a [1958] szakirodalmi helyen ismertetnek. Először megkapjuk a ketont, amelynek [I] általános képletében X jelentése CO-csoport. Adott esetben úgy is eljárhatunk, hogy ezt a ketont nem különítjük el, mielőtt [~]például olyan redu-



kálósszerekkel mint a kálium-bór-hidrid - alkohollá redukálnánk, amelynek [I] általános képletében X jelentése CHOH-csoport.

Az így előállított racém alkoholt ezt követően ismert módon szét lehet választani két komponensére; például úgy, hogy a kapott diasztereomer addíciós sókat valamilyen királis savval frakcionált kristályosításnak vetjük alá, majd felszabadítjuk a bázist.

A következő példákkal bemutatjuk, hogy találmányunk szerint hogyan lehet előállítani a [I] általános képletű vegyületeket. Mikro-elementáranalizisekkel, infravörös spektrumokkal és NMR-spektrumokkal igazoltuk az előállított vegyületek szerkezetét.

1. példa: (\pm) -1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-yl)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-yl]-etanol előállítása

Egy nitrogénnel töltött lombikba beletettünk 3,35 g /15 mmol/ 6-(2-klór-1-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ont, 3,38 g /15 mmol/ 4-(2-fenil-etil)-piperidin-hidrokloridot, 3 g /mintegy 30 mmol/ nátrium-karbonátot, 80 ml etanolt és 20 ml vizet. Az elegyet 45 percig forraltuk visszafolytatás mellett, majd lehűtöttük és hozzáadtunk 7 g kálium-bór-hidridet. Ezt követően a reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertettük, majd a reakcióelegyhez hozzáadtunk 150 ml vizet, az elegyet még 30 percen át kevertettük. Ezután a csapadékot leszűrtük, vízzel mostuk, centrifugáltuk és szárítottuk. Ilyen módon 4,1 g terméket kaptunk, amelyet szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáltunk. Eluálószerként diklórmetán és metanol 9:1 térfogatarányu elegyét használtuk. A termék tisztítását ezután etanolból való átkristályosítással folytattuk. Végül 3,55 g tiszta terméket kaptunk, amelynek az olvadáspontja 164-165 °C volt.

2. példa: (2)-1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-yl)-2-[4-
-(2-fenil-etil)-piperidin-1-yl]-etanolnak, vala-
mint hidroklorid sójának és nátriumsulfonátjának
előállítása

Nitrogénnel töltött lombikba beletettünk 22,3 g /100 mmol/
6-(2-klór-1-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ont, 22,5 g /100
mmol/ 4-(2-fenil-etil)-piperidin-hidrokloridot, 20 g /mintegy 200
mmol/ nátrium-karbonátot, 450 ml etanolt és 150 ml vizet. A reak-
cióelegyet 1 óra hosszat ferraltuk visszafolyatás mellett, majd
lehűtöttük és elválasztottuk a csapadék formájában kiváló [I] ál-
talános képletű ketont szűréssel, majd a csapadékból kivettünk
6,9 g-ot utólagos tisztítás céljára.

A csapadék maradékát visszatettük a reakcióközegbe, az elegy-
ben hozzáadtunk 40 g kálium-bór-hidridet, majd az így kapott re-
akcióelegyet 15 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékle-
tén. Az elegyet ezután 900 ml vízbe öntöttük, az így kapott ele-
gyet 30 percen keresztül kevertettük, majd szűréssel elválasztot-
tuk a csapadékot, vízzel mostuk, szárítottuk és 600 ml etanolból
átkristályosítottuk. Végül 24 g mennyiségben kaptuk meg a kívánt
vegyületet, amelynek az olvadáspontja 163-164,5 °C volt.

A hidroklorid só előállítása céljából feloldottunk 10 g /26,4
mmol/ bázist 400 ml 2-propanolban a reakcióelegy visszafolyatásos
ferralása mellett, majd az oldaton keresztül sósavgázt buborékol-
tattunk keresztül. A reakcióelegyet ezután lehűtöttük jeges rúr-
dében, szűréssel elválasztottuk a keletkezett csapadékot, amelyet
350 ml mennyiségű, 1 % koncentrált sósavat tartalmazó 2-propanol-
ból átkristályosítottunk, majd foszfor-pentoxid jelenlétében szá-
rítottunk. Végül 6,92 g mennyiségű hidroklorid sósót kaptunk, amely-
nek az olvadáspontja 189-190 °C volt.

A metánsulfonát elkészítése céljából feloldottunk visszafolytatásos forralás mellett 10 g /26,4 mmol/ bázist 400 ml 2-propanolban, majd az oldatot melegen szűrtük és a szűrlethes hosszátettünk 10 ml 2-propanolban feloldott, 2,7 g /26 mmol/ mennyiségű metánsulfonsavat. Az elegyet jeges fürdőben lehűtöttük, a kivált csapadékot szűrtük és 200 ml etanolból átkristályosítottuk, majd foszfor-pentoxid jelenlétében szárítottuk. Végül 8,63 g metánsulfonátot kaptunk, amelynek az olvadáspontja 197-198 °C volt.

3. példa: 1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-5-yl)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-yl]-etanol előállítás

As előzők szerint elválasztott katon-intermediérből 6,9 g-ot átkristályosítottunk 130 ml propanolból, a kristályokat mos-tuk etanollal, majd megszáritottuk őket. Ilyen módon 5,56 g mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet, amelynek az olvadáspontja 182-183 °C volt.

4. példa: (-)-1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-yl)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-yl]-etanol előállítás

Egy Erlennayer-lombikba beletettünk 20 g /52,8 mmol/ (+)-1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-yl)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-yl]-etanolt, 8 g /52,8 mmol/ L(+)-mandulasavat és 100 ml etanolt, majd a kapott elegyet - amely masszasszerű lett - kevertettük. As elegyet visszafolytatás mellett forraltuk, miközben - a só feloldása céljából -1100 ml etanolt adtunk hozzá. Ezután az oldatot melegen szűrtük, a szűrletet addig melegítettük ismét, amíg a só fel nem oldódott, majd keverés nélkül hagytuk, hogy négy óra alatt lehüljön az elegy a környező hőmérsék-



letére. A keletkezett csapadékot ezután elválasztottuk szűrőssel, egy kevés etanollal mostuk, szárítottuk és kétszer átkristályosítottuk etanolból. Ilyen módon 7,21 g mennyiségű sót kaptunk, amelynek az olvadáspontja 216-216,5 °C volt.

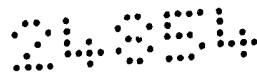
As előzőek szerint előállított sóból kivettünk 7,0 g-ot, amelyet diklór-metánban ammónium-hidroxiddal kezeltünk, hogy felssabadítsuk a bázist. Ezután elválasztottuk a szerves fázist, elpárologtattuk belőle az oldószert és a maradékot átkristályosítottuk 90 ml propanolból. Végül 4,64 g mennyiségben kaptuk meg a balraforgató enantiomert, amelynek az olvadáspontja 184,5-185 °C volt. $[\alpha]_D^{20} = -45,4^\circ$ (c=1; CHCl₃).

5. példa: (+)-1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-yl)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-yl]-etanol előállítása

As előző frakcionált kristályosításból származó anyagukat bepároltuk és a maradékot ammónium-hidroxiddal kezeltük diklór-metánban. A szerves fázis elválasztása és az oldószert elpárologtatása után 14,15 g /37,3 mmol/ bázist kaptunk, amelyet 100 ml etanolban szuspendáltunk. A szuszpenzióhoz hozzátettünk 5,68 g /37,3 mmol/ D(-)-mandúlsavot, majd az így kapott elegyet visszafolytatás mellett forraltuk, miközben - a só feloldása céljából - 1100 ml etanolt adtunk hozzá. As oldatot melegén szűrtük és keverés nélkül hagytuk lehűlni 4 óra alatt a környező hőmérsékletre.

A kivált csapadékot elválasztottuk szűrőssel, majd kétszer átkristályosítottuk etanolból. Ilyen módon 6,1 g sót kaptunk, amelynek az olvadáspontja 216-217 °C volt.

As előállított sóból kivettünk 6,0 g-ot és diklór-metánban ammónium-hidroxiddal kezeltük, hogy felssabadítsuk belőle a bázist.



sist. A szerves fázis elválasztása és az oldószor elpárologtatása után a maradékot átkristályosítottuk 70 ml propanolból. Végül 3,97 g jobbraforgató enantiomert kaptunk, amelynek az olvadáspontja 185-185,5 °C volt. $[\alpha]_D^{20} = +43,3^\circ$ (c=1; CHCl₃).

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeket farmakológiai vizsgálatoknak vetettük alá, amelyek igazolták, hogy gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként lehet alkalmazni őket.

Igy igazoltuk, hogy ezek a vegyületek neuroprotektív aktivitást mutatnak göces helyi vértelenség esetén, amelyet egéren időstünk elő a későbbi agyi artéria elzárásával aszerint a módszer szerint, amely a Brain Researchban /522, 290-307 [1990]/ került ismertetésre.

As egereket 2-bróm-2-klór-1,1,1-trifluor-etánnal /vagyis halothánnal/ elaltattuk, majd elektrokoagulációval elzártuk a későbbi agyi ütőértékét. Hat nappal az érelzárást követően az egereket ismét elaltattuk és kivettük az elzáródásnál levő ipsilaterális agykérget. A szövet homogenizálását követően megállapítottuk az agyi infarktus kiterjedését olyan módon, hogy a New England Nuclear [³H]-PK 11195 jelű anyagának a segítségével mértük a perifériás benzodiazepines előfordulások (ω_3) sűrűségének a növekedését.

A kezeléseket kuratív módon végeztük: 5 perc, 3 óra, 6 óra, 18 óra, valamint 24 óra elteltével a vizsgált vegyületeket intraperitoneálisan juttattuk be.

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek esetében az elváltozás mértékének a csökkenése 50-70 %-os 10 mg/kg dózis alkalmazásakor, a vizsgált vegyülettől függően.

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületekre

vonatkosán azt is vizsgáltuk, hogy a patkányok agykérgének szigma-receptorain hogyan gátolják a [^3H]ifenprodil kapcsolódását /Schoemaker és társai: Eur. J. Pharmacol., 183. 1670 [1990]/.

150-230 g-os him Sprague-Dawley patkányokat megöltünk, majd az agykérgüket 20 térfogatrésnyi, 25°C-on 7,4-es pH-ju, 50 mmol-os, jegelt Tris-HCl pufferben homogenizáltuk Ultra-TurraxTM /Ikawerk/ vagy PolytronTM /Kinematica/ készülék segítségével. A homogenizátumot kétszer mostuk 10 perces, 45 000 g-vel végzett centrifugálással, majd a csapadékot friss pufferben ismét szuszpendáltuk. A csapadékot végül felvettük ugyanannak a puffernek 20 térfogatrésnyi mennyiségével.

Ebből a szuszpenzióból kipipettáztunk 100 μl -t és azt versengő anyag jelenlétében, illetve távollétében inkubáltuk 30 perccel keresztül, 37°C-on 1000 μl -os végtérfogatban, 0,5 mmol mennyiségű, 30-35 Ci/mmol fajlagos aktivitású [^3H]ifenprodillal. Az inkubálás után szűréssel összegyűjtöttük a sejtmembránokat. A szűréshez 0,05 μm -os polietiléninnel előkezelt, majd kétszer 5 ml jeges pufferrel mosott Whatman GF/BTM szűrőket használtunk.

10 μM ifenprodillal meghatároztuk a nem fajlagos kötődést, a szokásos módszerrel elemeztük a kapott adatokat és kiszámítottuk a CI_{50} koncentrációt; vagyis azt a koncentrációt, amely 50 %-kal gátolja a [^3H]ifenprodil kötődését.

Ennél a vizsgálatnál a találmányunk szerint előállított vegyületekre 3 nM és 50 nM közötti CI_{50} -értékeket mértünk.

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeket alátettük még egy olyan vizsgálatnak is, amelyet Schoemaker és munkatársai ismertettek /Eur. J. Pharmacol., 176. 249-250 [1990]/. Ennek a vizsgálatnak a keretében patkányok agykérgének poliaminokra érzékeny receptorain mértük a [^3H]ifenprodil megkötődését.



nek a gátlását.

150-230 g-os him Sprague-Dawley patkányokat megöltünk, majd az agykérgüket 20 térfogatrésnyi, 0°C-on 7,4-es pH-ju, 50 mmol-es, jegelt Tris-HCl pufferben homogenizáltuk Ultra-TurraxTM /Ika-werk/ vagy PolytronTM /Kinematica/ készülék segítségével. A homogenizátumot kétszer mostuk 10 perces, 45 000 g-vel végzett centrifugálással, majd a csapadékot ismét szuspendáltuk, friss pufferben. A csapadékot végül felvettük ugyanannak a puffernek 20 térfogatrésnyi mennyiségével.

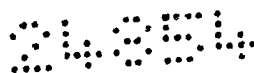
Ebből a szuspenzióból kipipettáztunk 100 µl-t és azt 1000 µl-es végtérfogatban versengő anyag jelenlétében, illetve távollétében két óra hosszat inkubáltuk 0°C-on 1 nM mennyiségű, 30-35 Ci/mmol fajlagos aktivitású [³H]ifenprodillal, 3 µM mennyiségű GBR 12909 /Research Biochemicals Inc., Natick, MA, Amerikai Egyesült Államok/ jelenlétében.

Az inkubálás után az elegyet higitottuk 5 ml mennyiségű, jeges 50 mmol-es, 0°C-on 7,4-es pH-ju Tris-HCl pufferrel és a sejtmembránokat össze gyűjtöttük szűrővel. A szűréshez 0,05 µm-es polietiléniminnel előkészelt, majd kétszer 5 ml jeges pufferrel mosott Whatman GF/BTM szűrőket használtunk.

10 µM ifenprodillal meghatároztuk a nem fajlagos kötődést, a szokásos módszerrel elemeztük a kapott adatokat és kiszámítottuk a CI₅₀ koncentrációt; vagyis azt a koncentrációt, amely 50%-kal gátolja a [³H]ifenprodil kötődését.

Ennél a vizsgálathoz a találmányunk szerinti módszerrel előállított vegyületekre 6 nM és 16 nM közötti CI₅₀-értékeket mérünk.

Végül a találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületeket abból a szempontból is vizsgáltuk, hogy az egereknél



szupramaximális elektrocokkal előidézett maximális görcsökkal szemben milyen hatást fejtenek ki. Ezt a vizsgálatot az E.A. Swinyard és J.H. Woodhead által ismertetett módon végeztük./Antiepileptic Drugs, Raven Press, New York, 111-126 [1982]/.

30 percvel a vizsgálandó vegyület intraperitoneális adagolását követően feljegyeztük azoknak az egereknek a számát, amelyeknél a hátsó lábak kifeszülésében megnyilvánuló görcs mutatkozott közvetlenül azután, hogy 0,4 másodpercig 60 mA-es és 50 Hz-es elektromos áramot alkalmaztunk a szaruhártyán áthatoló elektródák segítségével. Az eredményeket DA_{50} -értékekben adtuk meg. DA_{50} az a dózis, amely J.T. Lichtfield és F. Wilcoxon /J. Pharm. Exp. Ther., 95. 99-113 [1949]/ módszere szerint számolva megvédi az állatok 50 %-át 8-10 egérből álló csoport esetén attól kezdve, hogy az állatok mindegyike 3 vagy 4 dózist kapott.

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületek esetében ennek a vizsgálatnak a során 10 mg/kg és 40 mg/kg közötti értékeket kaptunk intraperitoneális adagolással.

Más, egerekkel in vivo körülmények között elvégzett vizsgálatokkal igazoltuk egyébként, hogy a találmányunk szerinti előállítható vegyületek görcsellenes hatást fejtenek ki N-acetil-D-asparát /NMDA/ hatásával szemben.

A találmányunk szerinti eljárással előállított vegyületekre vonatkozóan elvégzett vizsgálatok eredményeiből arra lehet következtetni, hogy ezeket a vegyületeket fel lehet használni agyi rendellenességek - például helyi vértelenséget okozó roham, a szív vagy a légzés megállása, agyi trembóris vagy embólia - megelőzésére és kezelésére, az agyi szenilitás kezelésére, többszűri infarktus következtében fellépő elmesavar kezelésére, az öregkori elme gyengéség kezelésére - például az Alzheimer-kór vagy a Pick-

-kór kezelésére -, az olivo-pontocerebelláris sorvadás kezelésére, valamint egyéb neurodegeneratív betegségek - például a Huntington chorea - kezelésére, a skizofrénia kezelésére, koponyasérülések és gerincsérülések kezelésére, görcsös állapotban levő betegek kezelésére, bizonyos fajta rákos megbetegedések esetén, AIDS-ben szenvedők kezelésére, valamint émelygés ellen, például abban az esetben, ha rákos betegeket cisplatinnal kezelnek.

A fent említett alkalmazásokhoz a találmányunk szerinti eljárással előállítható hatóanyagokat bármilyen formákban ki lehet szerelni, amelyek alkalmasak enterális vagy parenterális adagoláshoz. Így megfelelő kötőanyagokkal és egyéb segédanyagokkal való társítással előállíthatunk olyan tablettákat, drassékat, pilulákat, kapszulákat, kúpeket, iható vagy injektálható oldatokat vagy szuszpenziókat, amelyek lehetővé teszik a hatóanyag szervezetbe juttatását napi 1-1000 mg mennyiségben.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. [I] általános képletű vegyületek, melyekben X jelentése =CO-csoport vagy =CHOH-csoport szabad bázis vagy savaddíciós só és - abban az esetben, ha X jelentése =CHOH-csoport - enantiomerek vagy enantiomerelegyek formájában.
2. A (+)-1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-il)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-il]-etanol.
3. A (-)-1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-il)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-il]-etanol.
4. A (+)-1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-il)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-il]-etanol.
5. Az 1-(3,4-dihidro-2-oxo-1H-kinolin-6-il)-2-[4-(2-fenil-etil)-piperidin-1-il]-etanon.
6. Eljárás [I] általános képletű vegyületek előállítására, ahol X jelentése =CO-csoport vagy =CHOH-csoport szabad bázis vagy savaddíciós sók és - abban az esetben, ha X jelentése =CHOH-csoport - enantiomerek vagy enantiomerelegyek formájában, azzal jellemezve, hogy 6-(2-klór-1-oxo-etil)-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-ont reagáltatunk 4-(2-fenil-etil)-piperidinnel és a keletkezett ketont, amelynek [I] általános képletében X jelentése =CO-csoport, kívánt esetben redukáljuk alkohollá, amelynek [I] általános képletében X jelentése =CHOH-csoport, majd az előállított [I] általános kép-

letű ketonból vagy alkoholból - mint szabad bázisból - valamilyen gyógyászati szempontból elfogadható savval - kívánt esetben savaddíciós sót készítünk és az /I/ általános képletű alkoholból kívánt esetben enantiomereket vagy enantiomerelegyeket állítunk elő.

7. Gyógyszer, azzal jellemezve, hogy az 1.-5. igénypontok szerinti vegyületek valamelyikéből áll.

8. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy, az 1.-5. igénypontok szerinti vegyületet és egy gyógyászati szempontból elfogadható segédanyagot tartalmaz.

A meghatalmazott:
S.E.G. & K.
 BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
 ÉS SZABADALMI IRODA
 1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
 TELEFON: 183-3723

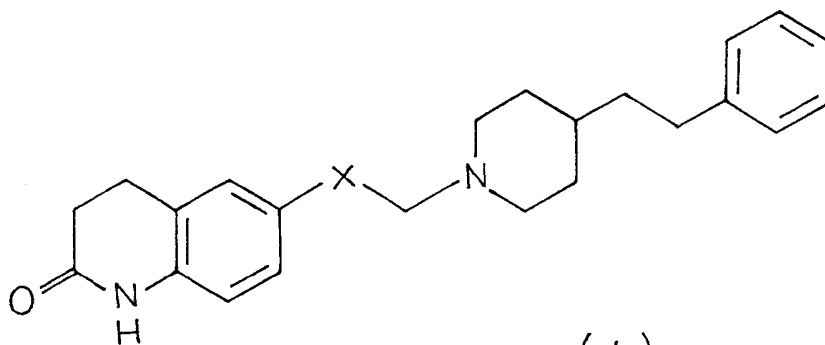
A helye meg

376 2/64

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

59391

1/1 24854



(I)

Handwritten signature