

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 910177 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 910177

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D213/81

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 14.01.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 14.01.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 17.07.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

16.01.1990 DE 4001002

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Baader, Ekkehard, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä pyridiini-2,4- ja pyridiini-2,5-dikarboksyyl-happodi-(nitr oksialkyyli)amidien valmistamiseksi ja niiden käyttö
Förfarande för framställning av pyridin-2,4-och pyridin-2,5-dikarboxylsyradi-(nitrobialkyl)amider och deras användning

**Menetelmä pyridiini-2,4- ja pyridiini-2,5-dikarboksyylim-
happodi-(nitroksialkyyli)amidien valmistamiseksi ja niiden
käyttö**

5 Proliini- ja lysiinihydroksylaasientsyymejä inhi-
boivat yhdisteet saavat aikaan hyvin selektiivisen kolla-
geenin biosynteesin eston vaikuttamalla kollageenispesifi-
siin hydroksylointireaktioihin. Näissä reaktioissa hydrok-
syloidaan proteiiniin sitoutunut proliini tai lysiini pro-
10 liini- tai lysiinihydroksylaasin avulla. Jos tämä reaktio
estetään inhibiittorien avulla, muodostuu toimintakyvytön-
tä, alihydroksyloitua kollageenimolekyyliä, jota voi so-
luista erittyä vain vähäisiä määriä solunulkoiseen tilaan.
Sitäpaitsi ei alihydroksyloitua kollageenia voi rakenteel-
15 lisesti liittää kollageenimatriisiin, ja se hajoaa hyvin
helposti proteolyttisesti. Tämän vaikutuksen seurauksena
alenee solunulkoisen varastokollageenin kokonaismäärä.

Tiedetään, että proliinihydroksylaasin inhiboitumi-
sesta tunnetuilla inhibiittoreilla, kuten α, α' -dipyridyy-
20 lillä, on seuraksena makrofaagien Cl_q -biosynteesin estymi-
nen [Müller, W. et al., FEBS Lett. 90 (1978), 218, Immuno-
biology 155 (1978) 47]. Näin päädytään komplementin klas-
sisen aktivoitumistien poisjäämiseen. Siitä syystä prolii-
nihydroksylaasin inhibiittorit vaikuttavat myös immunosu-
25 pressiivisesti esimerkiksi immuunikompleksitaudeissa.

Tiedetään, että pyridiini-2,4- ja pyridiini-2,5-
dikarboksyylimahappo ehkäisee tehokkaasti proliinihydroksy-
laasientsyymiä [Majamaa, K. et al., Eur. J. Biochem. 138
(1984) 239 - 245]). Tosin nämä yhdisteet soluviljelmässä
30 ovat tehokkaita ehkäisijöitä vain hyvin korkeina pitoi-
suuksina [Tschank, G. et al., Biochem. J. 238 (1987) 625 -
633].

DE-A:ssa 3 432 094 kuvataan pyridiini-2,4- ja pyri-
diini-2,5-dikarboksyylimahappodiesteri, jossa on 1 - 6 C-

atomia esterialkyyliosassa, lääkeaineeksi joka inhiboi proliini- ja lyysiinihydroksylaasin.

Näissä alhaisesti alkyloiduissa diestereissä on kuitenkin se epäkohta, että ne hajaantuvat elimistössä liian nopeasti hapoiksi, eivätkä pääse riittävän suurina pitoisuuksina vaikutuskohtiinsa solussa ja siitä syystä ovat vähemmän soveltuvat mahdolliseen lääkekäyttöön.

DE-A:ssa 3 703 959, DE-A:ssa 3 703 962 ja DE-A:ssa 3 703 963 kuvataan yleisesti esteri/amidiseoksia, korkeammin alkyloituja pyridiini-2,4- ja pyridiini-2,5-dikarboksyylihapon diestereitä ja diamideja, jotka tehokkaasti eläinkokeissa estävät kollageenin biosynteesin.

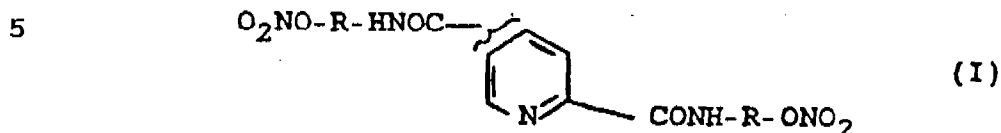
Sitten DE-A:ssa 3 703 959 muun muassa kuvataan N,N'-bis(2-metoksietyyli)-pyridiini-2,4-dikarboksyylihappodiamidin ja N,N'-bis(3-isopropoksiopropyyli)-pyridiini-2,4-dikarboksyylihappodiamidin synteesi.

Saksalaisissa patenttihakemuksissa P 3 826 471.4 ja P 3 828 140.6 suositetaan parannettua menetelmää N,N'-bis(2-metoksietyyli)-pyridiini-2,4-dikarboksyylihappodiamidin valmistamiseksi. Saksalaisessa patenttihakemuksessa P 3 924 093.2 ehdotetaan uusia N,N,-bis(alkoksialkyyli)-pyridiini-2,4-dikarboksyylihappodiamideja.

Niin pyridiini-2,4- ja pyridiini-2,5-dikarboksyylihappodiamidi [Hirakata et al., J. pharm. Soc. Japan 77 (1957) 219 ja Häring et al., Helv. 37 (1954) 147, 153] kuin myös pyridiini-2,4- ja pyridiini-2,5-dikarboksyylihappodihydratsidi [Itai et al., Bl. nation. hyg. Labor. Tokyo, 74 (1956) 115, 117 ja Shinohara et al., Chem. High Polymers Japan, 15 (1958) 839] tunnetaan ennestään tuberkuloosiaineina.

JP:ssä 53/28175 (78/228175) kuvataan N,N'-bis(2-nitro-oksietyyli)pyridiini-2,4- ja pyridiini-2,5-dikarboksyylihappodiamideja aineina, joilla suonia laajentava vaikutus.

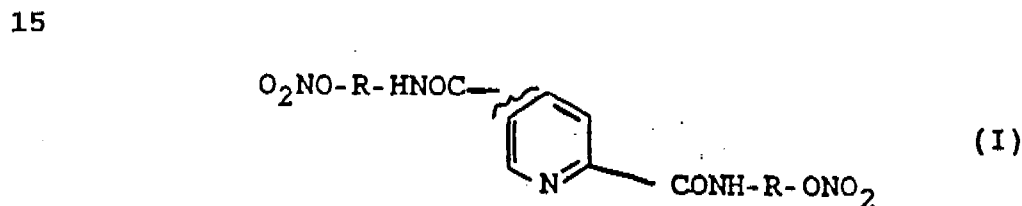
Nyt todettiin yllättäen, että kaavan I mukaiset pyridiini-2,4- ja -2,5-dikarboksyylihappodi(nitroksialkyyli)amidit,



joissa

10 R tarkoittaa C₁-C₄-alkaanidiyyliä sekä fysiologisesti siedettävät suolat, inhiboivat tehokkaasti lyysiini- ja proliinihydroksylaasia eläinkokeissa.

Keksintö käsittää niin ollen a) kaavan I mukaisten yhdisteiden,



20 joissa

R tarkoittaa C₁-C₄-alkaanidiyyliä sekä fysiologisesti siedettävien suolojen käyttöä proliini- ja lyysiinihydroksylaasia inhiboivan lääkeaineen valmistamiseksi.

25 Lisäksi keksintö käsittää b) kaavan I mukaiset yhdisteet,

joissa

R tarkoittaa metyleeniä, propyleeniä tai butyleeniä sekä fysiologisesti siedettävät suolat lääkeaineena käytettynä.

30 Lisäksi keksintö käsittää c) kaavan I mukaiset yhdisteet,

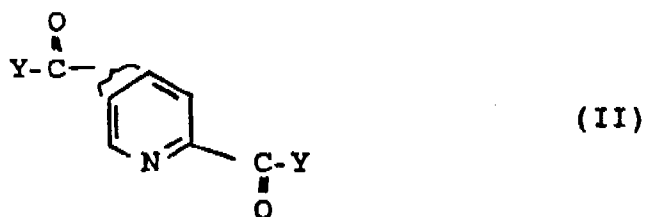
joissa

R tarkoittaa metyleeniä, propyleeniä tai butyleeniä sekä niiden fysiologisesti siedettävät suolat.

Keksintö käsittää erityisesti kaavan I kaltaisia yhdisteitä a), b) ja c) mukaisesti fibrosuppressiivisina tai immunosuppressiivisina lääkkeinä käytettynä sekä inhiboimaan proliini- että lyysiinihydroksylaasia ja vaikuttamaan kollageenin ja kollageenin kaltaisten aineiden aineenvaihduntaan tahi Cl_2 :n biosynteesiin.

Kaikki tunnetut alkyylijäännökset, joissa on enemmän kuin 2 C-atomia, voivat olla yhtä hyvin suoraketjuisia kuin haaroittuneita.

Keksintö käsittää edelleen menetelmän kaavan I kaltaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolle on luonteenomaista se, että kaavan II kaltainen yhdiste



20 saadaan reagoimaan kaavan III kaltaisen yhdisteen kanssa,



jossa R:llä on kaavassa I annettu merkitys ja Y on halogeeni, hydroksiryhmä tai C_1-C_4 -alkoksyryhmä tai muodostaa yhdessä karbonyyliryhmän kanssa aktiiviesterin tai seosanhidridin tai että kaavan IV kaltainen yhdiste,



jossa

R on edellä määritellyn kaltainen, nitrataan ja saadut reaktiotuotteet sen jälkeen mahdollisesti muutetaan niiden fysiologisesti siedettäviksi suoloiksi.

Seuraavassa esitetään lähemmin kaavan I kaltaisten yhdisteiden valmistus sekä tähän tarvittavien lähtöaineiden valmistus, ellei niitä kaupallisesti ole saatavana.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistaminen tapahtuu yksinkertaisinten siten, että molempia komponentteja, kaavan II mukaista pyridiinijohdosta ja kaavan III mukaista amiinia saatetaan yhteen ekvimolaariset määrät tai siten, että yhdistettä III on 5-kertainen ylimäärä ja saatetaan ne reagoimaan $-30 - +150\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti $20 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa ja annetaan reaktion mennä loppuun. Reaktion päätös voidaan esimerkiksi todeta ohutkerroskromatografian avulla. Vaihtoehtoisena menetelmänä työ voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, kuten dietyylieetteri tai dimetoksietaani tai tetrahydrofuraani, klooratut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi, tri- tai tetrakloorietyleeni, bentseeni, tolueeni sekä myös polaariset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi, asetonit, alkoholit, kuten metanoli tai etanoli tai dimetyylisulfoksidi. Myös tässä voidaan käyttää kaavan III amiinia aina lähes 5-kertaisesti ylimäärin. Reaktiolämpötilat ovat tällöin huoneen lämpötilan ja liuottimen kiehumispisteen välillä, jolloin erityisen edullisia ovat lämpötilat huoneen lämpötilan ja $130\text{ }^{\circ}\text{C}$:n välisellä alueella.

Samoin voidaan aineet saattaa reagoimaan seka-anhydridin, kuten kloorimuuraishaishappoetyyliesterin tai aktiivoidun esterin, kuten paranitrofenyyliesterin ($\text{Y} = \text{ClCH}_2\text{-COO}$ tai $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O}$) päällä. Vastaavat menetelmät on kuvattu kirjallisuudessa.

Mahdollisesti voidaan reaktio suorittaa myös emästen läsnäollessa. Reaktioon lisättävinä emäksinä tulevat kysymykseen esimerkiksi karbonaatit tai vetykarbonaatit, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti tai natrium- tai ka-

liumvetykarbonaatti tai tertiääriset amiinit, kuten tri-
etyyliamiini, tributyyliamiini, etyyliidi-isopropyyliamiini
tai heterosykliset amiinit, kuten N-alkyyli-morfoliini,
pyridiini, kinoliini tai dialkyyli-aniliini.

5 Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan I yhdistettä tuot-
taa siten, että nitrataan pyridiini-2,4- tai -2,5-dikar-
boksyylihapon (IV) vastaavia hydroksyylialkyyliamidieja.
Tällöin lisätään vastaaviin hydroksyylialkyyliamidieihin
väkevää typpihappoa -20 - +10 °C:n reaktiolämpötilassa,
10 edullisesti -10 - -5 °C:ssa. Reaktioaika on tällöin 10 -
240 min, edullisesti 20 - 90 min. Reaktiotuote tässä ta-
pauksessa neutraloidaan välittömästi.

 Mahdollisesti voidaan sen jälkeen tuotteita vii-
meistellä esimerkiksi uuttamalla tai kromatografisesti esi-
15 merkiksi piigeellä. Eristetty tuote voidaan kiteyttää uu-
delleen ja mahdollisesti saattaa reagoimaan sopivan hapon
kanssa fysiologisesti siedettävän suolan valmistamiseksi.
Sopivina happoina tulevat esimerkiksi kysymykseen:
kivennäishapot, kuten kloorivety- ja bromivetyhappo sekä
20 rikki-, fosfori-, typpi- tai perkloorihappo tai orgaaniset
hapot, kuten muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-,
glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, maleiini-
fumaari-, fenyylietikka-, bentsoe-, metaanisulfony-, tolu-
eenisulfony-, oksaali-, 4-aminobentsoe-, naftaliini-1,5-
25 disulfony- tai askorbiinihappo.

 Kaavan III lähtöyhdisteet voi, ellei niitä kauppal-
lisesti ole saatavissa, synteettisesti valmistaa kirjalli-
suudesta tunnettujen menetelmien mukaisesti.

 Kaavan II lähtöyhdisteet saa esimerkiksi saattamal-
30 la pyridiini-2,4- tai -2,5-dikarboksyylihappo reagoimaan
vastaavan pyridiini-2,4- tai -2,5-dikarboksyylihappohalo-
genidin, edullisesti -kloridin, kanssa (kirjallisuudesta
tunnetun menetelmän mukaisesti), edullisesti katalysaat-
torin, kuten dimetyyli-formamidin läsnä ollessa. Tämä hap-
35 pohalogenidi voidaan esimerkiksi saattaa reagoimaan joko

sopivan alkoholin, esimerkiksi paranitrobentsyylialkoholin kanssa, jolloin saadaan vastaavaa aktiiviesteriä, tai myös alempien alkoholien, kuten metanolin tai etanolin kanssa, jolloin saadaan vastaavat esterit. Yhtä hyvin voidaan pyridiini-2,4- tai -2,5-dikarboksyylihaposta lisäämällä sopivaa karboksyylihappoa tai karboksyylihapoes-
 5 teriä, kuten kloorimuurahaishappoetyyliesteriä, tehdä ensiksi seosanhydridi, joka sitten amiinin (III) kanssa reagoimalla antaa keksinnön mukaiset tuotteet. Vastaava menetelmä on myös esitetty kirjallisuudessa.

Kaavan IV lähtöyhdisteet saa esimerkiksi saattamalla vastaavat N,N'-bis(alkoksialkyyli)pyridiini-2,4- tai -2,5-dikarboksyylihappodiamidit, edullisesti bis(metoksialkyyli)diamidi, kirjallisuudesta tunnetun menetelmän mukaisesti reagoimaan esimerkiksi booritribromidin kanssa.
 15 Bis(alkoksialkyyli)diamidien valmistus tunnetaan, ja se on esitetty esimerkiksi DE-A:ssa 3 703 959. Tässä saatetaan reaktiokykyinen pyridiinidikarboksyylihappo, esimerkiksi pyridiinidikarboksyylihappokloridi reagoimaan alkoksialkyyliamiinin kanssa.

Keksinnön mukaisilla kaavan I yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia ja ne ovat erityisen tehokkaita proliini- ja lysiinihydroksylaasin estäjiä, fibrosuppressiiveja ja immunosuppressiiveja.

Näiden farmakologisten ominaisuuksiensa johdosta soveltuvat keksinnön mukaiset yhdisteet kollageenin ja kollageenin kaltaisten aineiden aineenvaihdunnan häiriöiden hoitamiseen tai $Cl_q:n$ biosynteesin häiriöiden hoitamiseen.

Keksintö tarjoaa sen johdosta lisäksi kaavan I kaltaisten keksinnön mukaisten yhdisteiden, samoin kuin niiden fysiologisesti siedettävien suolojen käyttöä yllä mainittujen aineenvaihduntahäiriöiden hoitamisessa.

Yhdisteitä voi käyttää lääkkeinä joko yksin tai
 35 sekoitettuna fysiologisesti siedettävien apu- tai kantaja-

aineiden kanssa. Ne voidaan tässä tarkoituksessa antaa päivittäisenä annoksena suun kautta 0,01 - 25,0 mg/kg, edullisesti 0,01 - 5,0 mg/kg tai parenteraalisesti 0,001 - 5 mg/kg, edullisesti 0,001 - 2,5 mg/kg, edullisinten 5 0,005 - 1 mg/kg. Vaikeissa tapauksissa voidaan annostelua nostaa. Monissa tapauksissa riittävät kuitenkin alemmat annokset. Nämä tiedot koskevat noin 75 kg:n aikuista.

Keksintö käsittää vielä keksinnön mukaisten yhdisteiden käytön sellaisten lääkeaineiden valmistamiseksi, 10 joita käytetään hoitamaan ja ennalta ehkäisemään edellä mainittuja aineenvaihdunnan häiriöitä.

Tämän lisäksi keksintö koskee lääkeaineita, jotka sisältävät yhtä tai useampia kaavan I mukaisia yhdisteitä ja/tai niiden fysiologisesti siedettäviä suoloja.

15 Lääkkeet valmistetaan sinänsä tunnetun, ammattimiesten käyttämän menetelmän mukaisesti. Lääkkeenä käytetään keksinnön mukaisia vaikuttavia yhdisteitä (tehoaineita) joko sellaisenaan tai edullisesti yhdistettynä soveliaitten farmaseuttisten apu- tai kantaja-aineiden kanssa 20 tabletteina, rakeina, kapsleina, suppoina, emulsseina, suspensioina tai liuoksina, jolloin tehoaineen pitoisuus nousee aina 95 %:iin, edullisesti se on 10 - 75 %.

Toivotun lääkeaineformulaatin sopivia apu- tai kantaja-aineita ovat esimerkiksi liuotinaaineiden, geelinmuodostajien, suppomassojen, tablettiapu-aineiden ja muiden 25 teho-ainekantajien ohella myös antioksidantit, disperssioaineet, emulgaattorit, vaahdonpoistajat, maunkorjaajat, säilöntaineet, liuotinapuaineet tai väriaineet.

Tehoaineita voidaan käyttää oraalisesti, parenteraalisesti tai rektaalisesti. 30

Aktiiviset yhdisteet sekoitetaan tarkoitukseen sopivien lisäaineiden, kuten kantaja-aineiden, stabilisattorien tai inerttien laimennusaineiden kanssa ja saatetaan tavan mukaisin menetelmin sopivaan antomuotoon, kuten tab-

leteiksi, rakeiksi, pistokapseleiksi, vesi-alkoholi- tai öljysuspensioiksi tai vesi- tai öljyliuoksiksi.

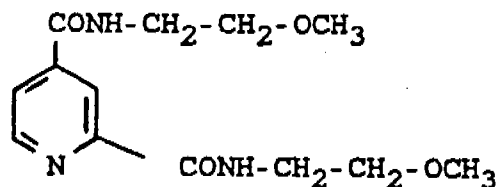
Inertteinä kantaja-aineina voidaan käyttää esimerkiksi arabigummaa, magnesiajauhetta, magnesiumkarbonaattia, kaliumfosfaattia, maitosokeria, glukoosia tai tärkkelystä, edullisesti maissitärkkelystä. Valmistus voidaan tällöin suorittaa yhtä hyvin kuiva- kuin myös märkärakeistuksena. Öljyisinä kantaja- tai liuosaineina otetaan huomioon esimerkiksi kasvi- tai eläinöljyt, kuten auringonkukkaöljy tai kalaöljy.

Ihonalaisessa tai laskimonsisäisessä käytössä saatetaan aktiiviset yhdisteet toivomuksen mukaan tarkoitukseen sopivien aineiden, kuten liuotintehosteiden, emulgaattoreiden tai muiden apuaineiden avulla liuokseen, suspensioiksi tai emulssiksi. Liuotinaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi fysiologinen keittosuolaliuos tai alkoholit, esimerkiksi etanoli, propanoli, glyseroli, näiden rinnalla myös sokeriliuokset, kuten glukoosi- tai manniittiliuokset tai myös useiden mainittujen liuotinaineiden seos.

Seuraavassa selvitetään esimerkein käsillä olevaa keksintöä.

Esiaste 1

Pyridiini-2,4-dikarboksyylihappo-bis-N,N'-(metoksietyyli)amidi



3 g pyridiini-2,4-dikarboksyylihappoa viedään 50 ml:aan tolueenia ja 1 ml:aan DMF ja liuokseen tiputetaan 2,7 ml tionyylikloridia. Kuumennetaan, kunnes ei kaasunmuodostusta enää havaita (n. 2,5 tuntia). Jäähdytetään, tislataan

5 pois 5 ml tolueenia ja liuokseen tiputetaan 4,6 ml 2-metoksietyyliamiinia ja 5 ml trietyyliamiinia. Kun liuosta on sekoitettu huoneen lämpötilassa 4 tuntia, haihdutetaan se kuiviin, jäännös liuotetaan veteen ja uutetaan 4 kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote kromatografoidaan piigeeilillä (liuottimena etyyliasetatti).

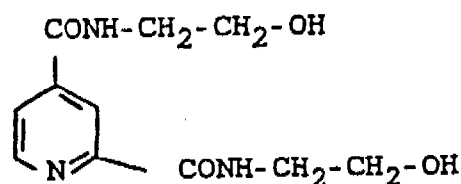
Sp.: 42 - 44 °C

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1,2 (3H, tr); 3,3 - 3,8 (12H, qu. ja m); 7,9 (1H, m); 8,4 - 8,5 (1H, m); 8,7 - 8,8 (1H, m)

Esiaste 2

Pyridiini-2,4-dikarboksyylihappo-bis-N,N'-(2-hydroksietyyli)amidi

15



20

0,5 g pyridiini-2,4-dikarboksyylihappo-bis-N,N'-(2-metoksietyyli)amidia (vaiheesta 1) liuotetaan dikloorimetaanin ja siihen tiputetaan -78 °C:ssa booritribromidia (11 ml 1-molaarista liuosta dikloorimetaanissa). Tiputuksen päätyttyä annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan 3 tuntia. Lisätään 100 ml kyllästettyä bikarbo-naattiliuosta ja uutetaan kolmasti etyyliasetatilla. Yhdistetyt orgaaniset liuottimet kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote kromatografoidaan piigeeilillä.

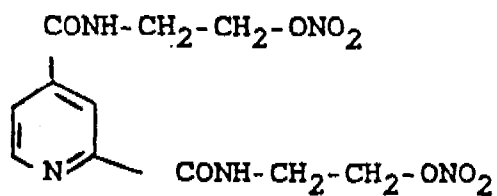
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,5 - 2,2 (4H, m); 3,4 (4H, m); 3,6 (4H, m); 7,9 - 8,0 (1H, m); 8,4 - 8,5 (1H, m); 8,7 - 8,8 (1H, m)

Esimerkki 1

Pyridiini-2,4-dikarboksyylihappo-N,N'-di[2-(nitroksi)-etyyli]amidi

5



- 10 1g pyridiini-2,4-dikarboksyylihappo-di-(2-hydroksietyyli)-
 amidia (esiaste 2) lisätään -10 - -5 °C:ssa 5 ml:aan väke-
 vää typpihappoa. Annetaan lämmitä 2 °C:seen ja sekoitetaan
 40 minuuttia. Liuos kaadetaan jää-vesiseokseen ja neutra-
 loidaan natriumkarbonaatilla. Liuos uutetaan kolmasti di-
 15 kloorimetaanilla, orgaaniset faasit kuivataan magnesium-
 sulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteyte-
 tään eetteristä.

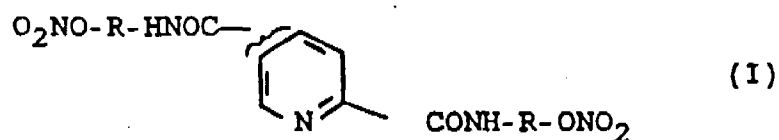
Saanto: 750 mg

Sp.: 85 - 88 °C

Patenttivaatimukset

1. Kaavan I pyridiini-2,4- ja pyridiini-2,5-dikarboksyylihappodi(nitroksialkyyli)amidien,

5



10 joissa

R tarkoittaa suoraa tai haaroittunutta C_1 - C_4 -alkaanidiyyliä,

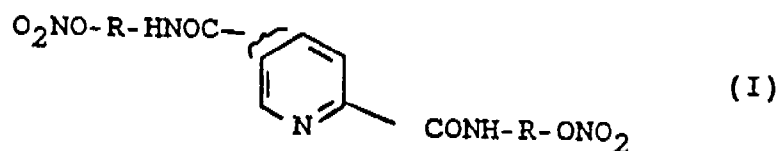
samoin kuin fysiologisesti siedettävien suolojen käyttö proliini- ja lysiinihydroksylaasia estävien lääkeaineiden valmistamiseksi.

15

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että R tarkoittaa etyleeniä tai propyleeniä.

3. Kaavan I yhdisteet,

20



25 joissa

R tarkoittaa metyleeniä, propyleeniä tai butyleeniä, samoinkuin fysiologisesti siedettävät suolat.

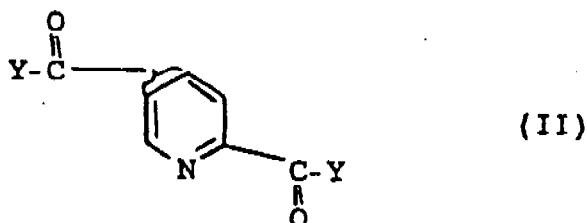
4. Patenttivaatimuksen 3 mukaiset kaavan I yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että

30

R tarkoittaa etyleeniä tai n-propyleeniä.

5. Menetelmä patenttivaatimuksen 3 mukaisen kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan II yhdiste

5



10

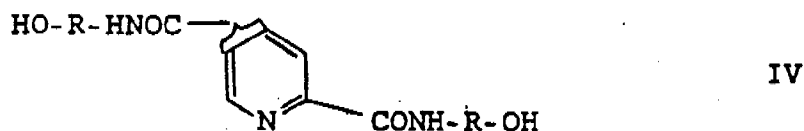
saatetaan reagoimaan kaavan III yhdisteen kanssa,



15

jossa R:llä on patenttivaatimuksessa 3 annetut merkitykset ja Y on halogeeni, hydroksi- tai C_1 - C_4 -alkoksiryhmä tai muodostaa yhdessä karbonyyliryhmän kanssa aktiiviesterin tai seka-anhydridin tai, että nitrataan kaavan IV yhdiste,

20



25

jossa R on patenttivaatimuksessa 3 määritellyn mukainen, ja sen jälkeen tässä tapauksessa reaktiotuotteet muutetaan niiden fysiologisesti siedettäviksi suoloiksi.

6. Patenttivaatimusten 3 tai 4 mukaiset yhdisteet proliini- ja lysiinihydroksylaasin inhiboimiseksi.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukaisten yhdisteiden käyttäminen fibrosuppressiivisina tai immunosuppressiivisina aineina.

8. Kaavan I yhdisteiden tai niiden suolojen jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen käyttö vaikuttamaan kollageenin ja kollageenin kaltaisten aineiden aineenvaihduntaan tahi Cl_q :n biosynteesiin.

35

9. Kaavan I yhdisteiden tai niiden suolojen jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen käyttö kollageenin ja kollageenin kaltaisten aineiden aineenvaihdunnan tahi $Cl_q:n$ biosynteesin häiriöiden hoitamiseksi.

- 5 10. Menetelmä kollageenin ja kollageenin kaltaisten aineiden aineenvaihduntaan tahi $Cl_q:n$ biosynteesiin vaikuttavien lääkeaineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että lääkeaineeseen lisätään jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukaisen kaavan I yhdiste tai sen suola.