



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 00891
(22) A bejelentés napja: 1992. 03. 17.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 41 08 824.7 1991. 03. 18. DE

(40) A közzététel napja: 1993. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 04. 28.

(11) Lajstromszám:

217 809 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 213/81
C 07 D 295/192
A 61 K 31/44
A 61 K 31/535

(72) Feltalálók:

dr. Baader, Ekkehard, Königstein/Taunus (DE)
dr. Bickel, Martin, Bad Homburg (DE)
dr. Günzler-Pukall, Volkmar, Marburg (DE)
dr. Volz, Manfred, Usingen (DE)

(73) Szabadalmaz:

Hoechst AG, Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

Schläfer László, DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, és eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

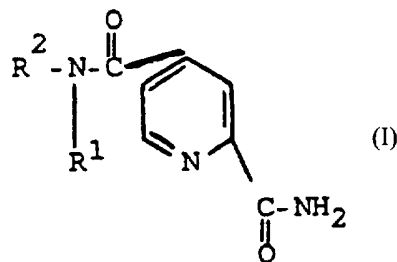
R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy adott esetben fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált karboxilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R¹ és R² a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolinocsoportot képez.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására, valamint a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek előállítására.

A vegyületek kollagénbioszintézist gátló hatásúak.



A találmány piridin-2,4-dikarbonsav-diamidokra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. A találmány kiterjed a piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A prolin- és lizin-hidroxilázt gátló vegyületek szelektíven gátolják a kollagén bioszintézisét a kollagén-specifikus hidroxilezési reakció befolyásolásával. Ennek során a fehérjéhez kötődő prolint és lizint a prolin-, illetve lizin-hidroxiláz enzim hidroxilezi. Ha ezt a reakciót inhibitorok gátolják, úgy hatástalan, alulhidroxilezett kollagénmolekulák képződnek, amelyek a sejtből csak kismértékben kerülnek az extracelluláris térbe. Az alulhidroxilezett kollagén emellett nem képes beépülni a kollagénmátrixba, és proteolitikusan könnyen leépíthető. A fenti folyamatok eredményeként összességében csökken az extracellulárisan tárolt kollagén mennyisége.

Ismert, hogy a prolin-hidroxiláz ismert inhibitorokkal, például α,α' -dipiridillel történő gátlása a C1q bioszintézis gátlásához vezet makrofágokban [W. Müller és munkatársai: FEBS Lett. 90, 218 (1978); Immunobiology 155, 47 (1978)]. Ezáltal kiesik a komplement aktiválás klasszikus útja. A prolin-hidroxiláz inhibitorai ezért immunszuppresszívaként működnek, például immunkomplex-betegségekben.

Ismert, hogy a prolin-hidroxiláz piridin-2,4- és -2,5-dikarbonsavakkal hatékonyan gátolható [K. Mayama és munkatársai: Eur. J. Biochem. 138, 239–245 (1984)]. Ezek a vegyületek azonban sejtenyészetekben csak nagyon magas koncentrációban fejtik ki gátlóhatásukat [G. Tschank és munkatársai: Biochem. J. 238, 625–633 (1987)].

A 34 32 094 számú német közrebocsátási irat észter-alkil-részében 1–6 szénatomos piridin-2,4- és -2,5-dikarbonsav-diésztereket ismert, amelyek prolin- és lizin-hidroxiláz-gátló hatással rendelkeznek.

Ezeknek az alacsony alkilezettségű diésztereknek a hátránya azonban, hogy a szervezetben gyorsan a megfelelő savvá bomlanak, és megfelelő koncentrációban nem jutnak el a hatás helyére, ezért gyógyszerként kevésbé alkalmazhatók.

A 37 03 959, 37 03 962 és 37 03 963 számú német közrebocsátási iratok általános formában a piridin-2,4- és -2,5-dikarbonsavak vegyes észter/amid, magasabb fokú alkilezett diészter- és diamidszármazékait ismertetik, amelyek állatmodellekben hatékonyan gátolják a kollagénbioszintézist.

Így a 37 03 959 számú német közrebocsátási irat egyebek mellett leírja az N,N'-bisz(2-metoxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid és N,N'-bisz(3-izopropoxipropil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid szintézisét.

A 38 26 471 és 38 28 140 számú német közrebocsátási iratok egy javított eljárást ismertetnek N,N'-bisz(2-metoxi-etil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid előállítására. A 39 24 093 számú német közrebocsátási irat N,N'-bisz(alkoxi-alkil)-piridin-2,4-dikarbonsav-diamid-származékokat ismert.

A 0 278 453 számú európai közzétételi irat, valamint az ennek megfelelő 205 905 számú magyar leírás

mindkét amidcsoportján szubsztituált piridin-2,4- és -2,5-dikarbonsav-diamidokat ismert.

Szükség volt tehát olyan vegyületek kidolgozására, amelyek az ismert hatóanyagoknál sokkal jobban gátolják a prolin- és a lizin-hidroxiláz enzimet. Azt találtuk, hogy ez a feladat megoldható a találmány szerinti (I) általános képletű piridin-2,4-dikarbonsav-diamid-származékokkal.

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy adott esetben fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált karboxilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R¹ és R² a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolinocsoportot képez.

Hasonlóan jó lizin- és prolin-hidroxiláz-gátló hatással rendelkeznek az (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag alkalmazható sói.

A két szénatomnál hosszabb alkilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak.

Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók fibroszuppresszívaként és immunszuppresszívaként, valamint a prolin- és lizin-hidroxiláz gátlására és a kollagén és kollagénszerű anyagok anyagcseréjének, illetve a C1q bioszintézisének befolyásolására. A prolin-hidroxiláz gátlása előnyösen alkalmazható olyan betegségek terápiájában, amelyek a kollagén lerakódásával járnak. Példaként említhető a tüdő-, máj- és bőrfibrózis (szkleroderma), valamint az ateroszklerózis.

Az (I) általános képletű, és csak a 4-es helyzetű amidcsoportján szubsztituált piridin-2,4-dikarbonsav-diamid-származékok a 37 03 959 számú német közrebocsátási iratból ismert, mindkét amidcsoportján szubsztituált piridin-2,4-dikarbonsav-diamid-származékokhoz képest lényegesen és meglepő módon javított hatékonyságot mutatnak az állatkísérletekben a prolin- és lizin-hidroxiláz gátlásában.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol

R¹ és R² jelentése a fenti, ammóniával reagáltatunk, és a kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben fiziológiailag alkalmazható sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti eljárást (6. lépés), valamint a kiindulási anyagok előállítását (1–5. lépés) az A reakcióvázlat szemlélteti.

Az 1. lépésben a kereskedelmi forgalomban kapható piridin-2,4-dikarbonsavat dikarbonsav-dihalogenid-dé, előnyösen -dikloriddá alakítjuk, és adott esetben szubsztituált benzil-alkohollal piridin-2,4-dikarbonsav-dibenzil-észterre reagáltatjuk.

A 2. lépésben a diésztert a 2-es helyzetben szelektíven, például réz-só jelenlétében Delarge J. módszerével [Phar. Acta. Helv. 44 (10), 637 (1969)] elszappanosítjuk.

A 2-es helyzetben található szabad savcsoportot ezután a 3. lépésben a megfelelő sav-kloriddá alakítjuk, és egy alkohollal, például metil-alkohollal vagy etil-alkohollal a megfelelő 2-karbonsav-észterre reagáltatjuk.

A 4-es helyzetben visszamaradó benzil védőcsoportot a 4. lépésben hidrogenolitikusan lehasítjuk [például H_2/Pd segítségével, Houben–Weyl: IV/1c kötet, 381–382 (1980)].

A 4-es helyzetben szabad savcsoportot tartalmazó vegyületet [(II) általános képlet] savhalogeniddé, előnyösen -kloriddá alakítjuk. A sav-kloridot ezután (III) általános képletű aminnal reagáltatjuk, és így (IV) általános képletű vegyes piridin-4-karbonsav-amid-2-karbonsav-észtert kapunk.

A (IV) általános képletű 2-karbonsav-észterből alkohol (például metanol) ammóniaoldattal kapjuk az (I) általános képletű vegyes diamidot.

A végtermék feldolgozását például extrahálással, vagy kromatográfiával, például Kiesel-gélen végezzük. Az izolált végtermék átkristályosítható, és adott esetben megfelelő savval fiziológiailag alkalmazható sóvá alakítható. Ebből a célból savként alkalmazhatók például ásványi savak, így hidrogén-klorid és hidrogén-bromid, kén-sav, foszforsav, salétromsav vagy perklórsav, továbbá szerves savak, így hangyasav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, glikolsav, tejsav, almasav, borkősav, citromsav, maleinsav, fumársav, fenil-ecetsav, benzoészav, metánszulfonsav, toluolszulfonsav, oxálsav, 4-amino-benzoészav, naftalin-1,5-diszulfonsav és aszkorbinsav.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületek a kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy egyszerű módon előállíthatók [például Organikum, Organisch Chemisches Grundpraktikum, 15. kiadás, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften (1976), a különböző lehetséges módszerek áttekintését a regiszter tartalmazza a 822. oldalon].

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, és elsősorban a prolin- és lizin-hidroxilázt gátolják, és így fibrozuppresszívaként és immunszuppresszívaként alkalmazhatók.

A fibrogenáz aktivitása a III. típusú kollagén N-terminális propeptidjének vagy a IV. típusú kollagén N-, illetve C-terminális térhálósító doménjének (7s-kollagén, illetve IV. típusú kollagén NC_1) a szérumban történő radioimmunológiai meghatározásával mérhetjük.

Ebből a célból

- a) kezeletlen patkányok (kontroll),
- b) szén-tetrakloriddal kezelt patkányok (CCl_4 kontroll),

c) először szén-tetrakloriddal, majd találmány szerinti vegyülettel kezelt patkányok

májában meghatározzuk a hidroxiprolinkoncentrációt, prokollagén-III-peptid-koncentrációt, 7s-kollagén-koncentrációt és IV. típusú kollagén- NC_1 -koncentrációt [a vizsgálati módszereket Rouiller C. ismerteti a The Liver, C. Rouiller, 2. kötet, 335–476, New York, Academic Press (1964) című műben].

A prolin-hidroxiláz gátlása szempontjából fontos paraméter a vegyületek májban mutatott felezési ideje.

Minél hosszabb ideig tartózkodnak ugyanis ezek a vegyületek a májban, annál több idő áll rendelkezésre a prolin-hidroxiláz gátlására. A találmány szerinti vegyületek meglepő módon lényegesen, általában 60–160%-kal hosszabb felezési időt mutatnak, mint az ismert vegyületek.

A fenti farmakológiai tulajdonságok alapján a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók a kollagén és kollagénszerű anyagok anyagcserezavarainak kezelésére, valamint a $C1q$ bioszintézis zavarainak kezelésére.

A találmány kiterjed tehát az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek, valamint fiziológiailag alkalmazható sói alkalmazására a fent említett anyagcserezavarok kezelésére.

A hatóanyagok önmagukban vagy fiziológiailag alkalmazható hordozóanyagokkal és gyógyszerészeti segédanyagokkal keverve gyógyszerként alkalmazhatók. Ebből a célból orálisan 0,01–25,0 mg/kg, előnyösen 0,01–5,0 mg/kg napi dózisban vagy parenterálisan 0,001–5 mg/kg, előnyösen 0,001–2,5 mg/kg, elsősorban 0,005–1,0 mg/kg napi dózisban adagolhatók. A dózis súlyos esetekben növelhető. Sok esetben elegendő azonban kisebb dózisok alkalmazása is. A fenti adatokat mintegy 75 kg testtömegű felnőtt betegre adtuk meg.

A találmány kiterjed továbbá gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, és a fent említett anyagcserezavarok kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók.

A gyógyszerkészítményeket önmagában ismert módon állítjuk elő. Ennek során a farmakológiailag hatékony (I) általános képletű vegyületet (hatóanyag) önmagában, vagy előnyösen gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverve tablettává, drázsévvá, kapszulává, szuppozitóriummá, emulzióvá, szuszpenzióvá vagy oldattá alakítjuk, ahol a készítmény hatóanyag-tartalma legfeljebb mintegy 95 tömeg%, előnyösen 10–75 tömeg%.

A gyógyszerkészítmény előállítása során gyógyszerészeti hordozóanyagként és segédanyagként alkalmazhatók például oldószerek, gélképzők, szuppozitórium alapanyagok, tablettázó segédanyagok és más hordozóanyagok, továbbá antioxidánsok, diszpergálószer, emulgeátorok, habmentesítők, ízjavító anyagok, konzerválószer, oldásközvetítők és színezékek.

A hatóanyag adagolható orálisan, parenterálisan vagy rektálisan.

A hatóanyagot a megfelelő hordozóanyaggal és adalékanyagokkal, így stabilizátorokkal és inert hígítószerekkel keverjük, és a szokásos módon a megfelelő készítménnyé, így tablettává, drázsévvá, kapszulává, vizes, alkoholos vagy olajos szuszpenzióvá, vagy vizes vagy olajos oldattá alakítjuk. Inert hordozóanyagként alkalmazható például gumiarábikum, magnézium-oxid, magnézium-karbonát, kálium-foszfát, tejcukor, glükóz vagy keményítő, előnyösen kukoricakeményítő.

A készítmény kialakítható száraz vagy nedves granulátum formájában. Olajos hordozóanyagként vagy ol-

dószerként alkalmazhatók például növényi vagy állati olajok, így napraforgóolaj vagy csukamájolaj.

A szubkután vagy intravénás adagoláshoz a hatóanyagot kívánt esetben megfelelő anyaggal, így oldószerrel, emulgeátorral vagy további segédanyaggal oldattá, szuszpenzióvá vagy emulzióvá alakítjuk. Oldószerként alkalmazható például fiziológiás konyhasóoldat vagy alkohol, így etanol, propanol vagy glicerin, továbbá cukoroldat, így glükóz- vagy mannitoldat, valamint ezek elegyei.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal világítjuk meg anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

Általános előírás a vegyületek előállításához

1 mmol (IV) általános képletű piridin-4-karbonsav-amid-2-karbonsav-metil-észtert 30 ml telített metanolos ammóniaoldatban oldunk, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot bepároljuk, és a maradékot diizopropil-éterrel elkeverjük, és szűrjük.

1. példa

Piridin-4-karbonsav-etil-amid-2-karbonsav-amid
Olvadáspont: 197 °C.

2. példa

Piridin-4-karbonsav-morfolid-2-karbonsav-amid
Olvadáspont: 128 °C.

3. példa

Piridin-4-karbonsav-dietil-amid-2-karbonsav-amid
Olaj, MS=222 (M + H⁺),
móltömeg C₁₁H₁₅N₃O₂ (221)

4. példa

Piridin-4-karbonsav-(2-metoxi-propil)-amid-2-karbonsav-amid
Olvadáspont: 116–120 °C.

5. példa

Piridin-4-karbonsav-(3-metoxi-propil)-amid-2-karbonsav-amid
Olvadáspont: 149 °C.

6. példa

Piridin-4-karbonsav-(3-hidroxi-propil)-amid-2-karbonsav-amid
Olvadáspont: 154–156 °C.

7. példa

Piridin-4-karbonsav-(alanil-amid)-2-karbonsav-amid
Olvadáspont: 124–125 °C

8. példa

Piridin-4-karbonsav-(O-benzil-alanil-amid)-2-karbonsav-amid
Olvadáspont: 138–140 °C.

Hatástani példa

Nőstény patkányokat (testtömeg 200–300 g, kísérleti állatok száma: N) leköltözés nélkül 5 mg/100 g i. p. pentobarbitállal elaltatunk. A májkapuérbe katétert vezetünk, majd a májat 100 ml heparinózott (5 NE/ml) sóoldattal 37 °C hőmérsékleten 3 percen keresztül mosuk, melynek során a folyadékot a kimetszett farkvégi üres vénán keresztül vezetjük el. Ezután a szervet eltávolítjuk, perfúziós berendezésbe helyezzük, és 2 órán keresztül 100 ml keringtetőközeget vezetünk át rajta 30 ml/perc sebességgel.

A keringtetőközeg borjúeritrocitákkal kiegészített Krebs–Ringer-puffer (8,0 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,0 g NaHCO₃, 0,1 g NaH₂PO₄·H₂O, 0,2 g CaCl₂, 0,1 g MgCl₂·6H₂O és 16,0 g borjúalbumin 898 ml desztillált vízben oldva és pH=7,4 értékre állítva). A borjúeritrociták előállításához a borjú vérének a mézszárszéken azonnal citrátoldattal (22,6 g glükóz-monohidrát, 4,0 g trinátrium-citrát, 5,5 g citromsav és 4,2 g nátrium-klorid 1000 ml desztillált vízben) 1:1 arányban hígítjuk. Az elegyet 6000 fordulat/perc értéken 10 percen keresztül centrifugáljuk, majd a felülúszót eltávolítjuk. A folyadékot sóoldattal egyszer, majd Krebs–Ringer-pufferrel kétszer megismételjük. A keringtetőközeg 33,3 tömeg% eritrocitaüledék és 66,7 tömeg% Krebs–Ringer-puffer.

A perfúziós berendezés (Ryoo, H. és Tarver, H.: P.S.E.B.M. 128, 760–772 (1986)) központi eleme egy termosztált henger, melynek állítható alaplapjára helyezzük a szervet. Az elvezetőcsövet meghosszabbítjuk, és alsó végét egy perisztaltikus pumpához csatlakoztatjuk. A keringtetőközeget a szervbe történő bevezetés előtt egy hőcserélőn (üvegspirál) hajtjuk át, amely 37 °C állandó hőmérsékletre melegíti. A keringtetőközeget a henger alján buborékoltatjuk át 70 ml/perc gázeleggyel (CO₂/O₂ 5:95). A habosodás elkerülése érdekében a közeghez 14 µl/ml 0,1 tömeg% Genapol PF–10 adalék anyagot adunk. Az analizálandó mintát a keringtetőközegeből vesszük a májba történő belépés előtt, a megadott időpontokban.

A vizsgálandó hatóanyagot a keringtetőközegbe adagoljuk 10 perccel a máj behelyezése előtt, 50 µg/ml mennyiségben. Minden hatóanyaggal 3–5 májat vizsgálunk.

A vizsgálat 0., 15., 30., 45., 60., 90. és 120. percében 0,5 ml mintát veszünk, és az eritrocitákat centrifugálással eltávolítjuk. A felülúszót (100 µl) 50 µl metafoszforsavval keverjük, centrifugáljuk, és a felülúszót HPLC-eljárással analizáljuk (C₀ és C_t értékek).

A lineáris regresszióhoz a hatóanyagmintában mért koncentrációjának logaritmusát használjuk:

$$\log C_t = C_0 - a_1 \cdot t$$

A felezési időt a regressziós egyenesekből számoljuk az alábbi egyenlettel:

$$t_{1/2} = ((\log(10^{C_0/2})) - C_0) / a_1$$

A mérési eredményeket az alábbi táblázatban adjuk meg:

Hatóanyag	Dózis (µg/ml)	N	C ₀	a ₁	t _{1/2} (perc)	r
EP 0278453 (19. példa)	50	4	1,69	-0,016	19	0,997
4. példa	50	4	1,75	-0,006	50 (+163%)	0,994
HU 205 905 (22. példa)	50	5	1,70	-0,008	37	0,997
5. példa	50	3	1,81	-0,005	60 (+62%)	0,974

C₀: azonos az x metszettel

a₁: meredekség

r: regressziós koefficiens

Az eredményekből látható, hogy az azonos csoportok, de mindkét amidcsoportján szubsztituált ismert vegyületekhez képest a találmány szerinti vegyületek jóval nagyobb felezési időt mutatnak. Ez különösen a 4. példa szerinti vegyületnél kiemelkedő, ahol a megfelelő ismert vegyülethez viszonyított t_{1/2} érték 163%-kal nagyobb.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű piridin-2,4-dikarbonsav-di-amidok és fiziológiailag alkalmazható sóik, a képletben R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, hidroxil-csoporttal vagy adott esetben fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált karboxilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkil-csoport, vagy

R¹ és R² a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolinocsoportot képez.

2. Eljárás (I) általános képletű piridin-2,4-dikarbonsav-diamidok és fiziológiailag alkalmazható sóik előállítására, a képletben

R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, hidroxil-csoporttal vagy adott esetben fenil-(1–4) szénatomos alkil)-csoporttal szubsztituált karboxilcsoporttal szubsztituálva lehet,

R² jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkil-csoport, vagy

R¹ és R² a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolinocsoportot képez,

azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol

20 R¹ és R² jelentése a tárgyi körben megadott, ammóniával reagáltatunk, és a kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben fiziológiailag alkalmazható sóvá alakítjuk.

3. Gyógyszerkészítmény, amely (I) általános képletű vegyületet tartalmaz gyógyszerészeti hordozóanyagok és egyéb gyógyszerészeti segédanyagok mellett.

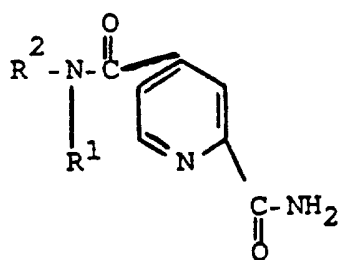
4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek prolin- és lizin-hidroxiláz gátlására.

30 5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek fibroszuppresszívaként és immunszuppresszívaként történő alkalmazásra.

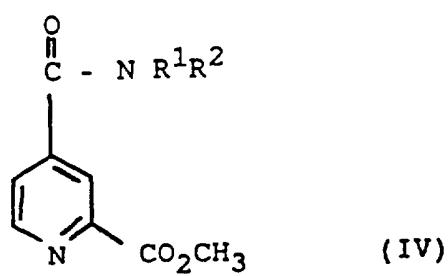
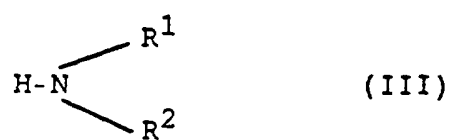
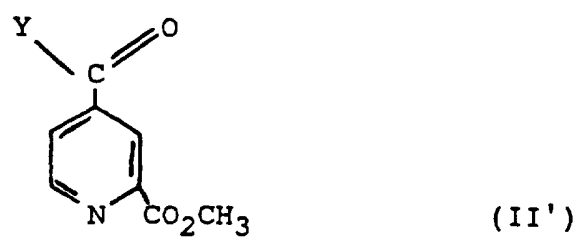
6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek kollagén és kollagénszerű anyagok anyagcseréjét befolyásoló eljárásban történő alkalmazásra.

35 7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek kollagén és kollagénszerű anyagok anyagcseréjének zavarai kezelésében történő alkalmazásra.

8. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiailag alkalmazható sóját, a képletben R¹ és R² jelentése a 2. igénypontban megadott, gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



(I)



A/reakcióvázlat

