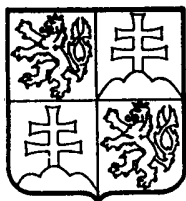


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01959-91.X

(13) A3

5(51) C 07 D 213/89,  
A 61 K 31/44

(22) 26.06.91

(32) 28.06.90

(31) 90/4020570

(33) DE

(40) 19.02.92

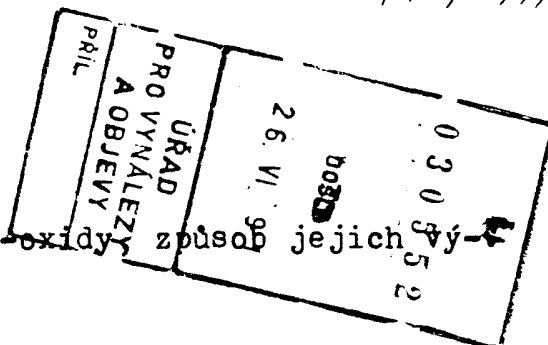
(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE

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

(54) 2,4- a 2,5-substituované pyridin-N-oxidy, způsob  
jejich výroby a jejich použití

(57) Popisují se nové 2,4- a 2,5-substituované  
pyridin-N-oxidy vzorce I, které jsou účinné jako  
fibrosupresiva a jako imunosupresiva. Uvedené  
sloučeniny se rovněž hodí k léčení poruch látkové  
výměny kolagenu a látek podobných kolagenu  
popřípadě biosyntézy  $C1_{\alpha}$ . Popisují se rovněž  
způsoby výroby sloučenin vzorce I.

2,4- a 2,5-substituované pyridin-N-oxidy, způsob jejich výroby a jejich použití



### Oblast techniky

Vynález se týká nových 2,4- a 2,5-substituovaných pyridin-N-oxidů, které účinně inhibují lysinhydroxylázu a prolinhydroxylázu. Dále se vynález týká způsobu výroby těchto nových sloučenin a jejich použití jako léčiv.

### Dosavadní stav techniky

Sloučeniny, které inhibují prolinhydroxylázu a lysinhydroxylázu, způsobují velmi selektivní inhibici biosyntézy kolagenu ovlivňováním hydroxylačných reakcí, které jsou specifické pro kolagen. V jejím průběhu se prolin nebo lysin vázaný na protein hydroxyluje enzymy prolinhydroxylázou popřípadě lysinhydroxylázou. Jestliže je tato reakce potlačena inhibitory, pak vznikne nefunkční, nedostatečně hydroxylovaná molekula kolagenu, která může být z buněk odevzdávána pouze v nepatrném množství do extracelulárního prostoru. Nedostatečně hydroxylovaný kolagen nemůže být kromě toho vestavěn do kolagenové matrice a velmi snadno se proteolyticky odbourává. V důsledku těchto vlivů se snižuje celkové množství extracelulárně ukládaného kolagenu.

Inhibitory prolinhydroxylázy jsou tudíž vhodnými látkami při terapii onemocnění, u kterých ukládání kolagenu rozhodujícím způsobem přispívá ke klinickému obrazu nemoci. Sem náleží kromě jiných fibrosy plic, jater a kůže (skleroderma) jakož i atherosklerosa.

Je známo, že inhibice prolinhydroxylázy pomocí známých inhibitorů, jako je  $\alpha, \alpha'$ -bipyridyl, vede k inhibici  $Cl_q$ -biosyntézy makrofágů (srov. W. Müller a další, FEBS Lett. 90 (1978), 218; Immunobiology 155 (1978), 47). Tím dochází k úbytku aktivace komplementu klasickým způsobem. Inhibitory prolinhydroxylázy působí tudíž jako imunosupresiva, například při onemocněních imunokomplexu.

Je známo, že enzym prolinhydroxyláza je účinně inhibován pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylovou kyselinou (srov. K. Majamaa a další, Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239-245). Tyto sloučeniny jsou v buněčné kultuře účinné jako inhibitory jen ve velmi vysokých koncentracích (srov. Tschank, G. a další, Biochem. J. 238 (1987) 625-633).

V DE-A 34 32 094 se popisují diestery pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části esterového zbytku jako léčiva k inhibici prolin- a lysinhydroxylázy.

Tyto diestery s nižšími alkylovými zbytky mají však tu nevýhodu, že se v organismu příliš rychle štěpí na kyseliny a nedospějí v dostatečně vysoké koncentraci na místo svého účinku v buňce a tím jsou pro případnou aplikaci jako léčiva méně vhodné.

V DE-A 37 03 959, DE-A 37 03 962 a DE-A 37 03 963 se popisují v obecné formě smíšené ester/amidy, diestery s vyššími alkylovými zbytky a odpovídající diamidy pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny, které při pokusu na zvířatech účinně inhibují biosyntézu kolagenu. Tak se v DE-A 37 03 959 popisuje kromě jiného syntéza N,N'-bis-(2-methoxyethyl)diamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a N,N'-bis(3-isopropoxypropyl)diamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny.

V německých patentových přihláškách P 38 26 471.4 a P 38 28 140.6 se navrhuje zlepšený způsob přípravy N,N'-bis(2-methoxyethyl)diamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny.

V německé patentové přihlášce P 39 24 093.2 se navrhuje nové N,N'-bis(alkoxyalkyl)diamidy pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny.

V německé patentové přihlášce P 40 01 002.3 se popisuje použití di(nitroxyalkyl)amidů pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny k výrobě léčiv inhibujících prolin- a lysinhydroxylázu.

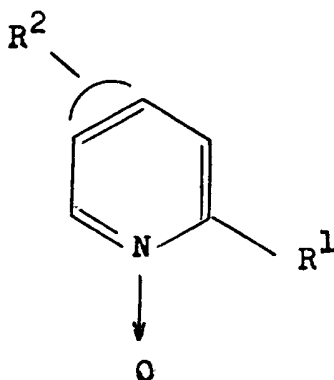
Jak diamid pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny (srov. Hirakata a další, J. pharm. Soc. Japan 77 (1957) 219 a Häring a další, Helv. 37 (1954) 147, 153) tak i dihydrazin pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny (Itai a další, Bl. nation. hyg. Labor. Tokyo, 74 (1956) 115, 117 a Shinohara a další, Chem. High Polymers Japan, 15 (1958) 839) jsou již známé jako prostředky proti tuberkulóze.

V JP 53/28175 (78/28175) se popisují N,N'-bis(2-nitrooxyethyl)diamidy pyridin-2,4- a -2,5-dikarboxylové kyseliny jako látky s vasodilatačním účinkem.

#### Podstata vynálezu

Překvapivě bylo nyní zjištěno, že 2,4- a 2,5-substituované pyridin-N-oxidy dále uvedeného obecného vzorce I jakož i jejich fyziologicky snášenlivé soli účinně inhibují při modelovém testu na zvířatech lysin- a prolinhydroxylázu.

Vynález se tudíž týká 2,4- a 2,5-substituovaných pyridin-N-oxidů obecného vzorce I



ve kterém

R<sup>1</sup> znamená skupinu -C(O)-X-R<sup>3</sup>, přičemž

X znamená atom kyslíku nebo skupinu -N(R<sup>3'</sup>) a

$R^3$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku s případně anelovaným benzenovým kruhem, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, přičemž skupiny uvedené pro symbol  $R^3$  jsou nesubstituovány nebo substituovány jedním nebo několika stejnými nebo rozdílnými substituenty  $R^4$ , přičemž

$R^4$  znamená atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, nitroxy- skupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkyl- nebo dialkylaminoskupinu vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, indolylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, přičemž indolylová a fenylová skupina jsou nesubstituovány nebo jsou jednou, dvakrát nebo třikrát substituovány atomem halogenu, nitroskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž při vícenásobné substituci jsou substituenty stejné nebo rozdílné,

nebo

$R^3$  pokud X znamená  $-N(R^3')$ , znamená skupinu  $-N(R^5)(R^6)$ , kde

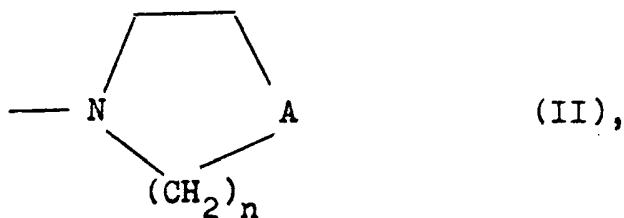
$R^5$  a  $R^6$  jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylovou sku-

pinu,

a

$R^3$  má význam symbolu  $R^3$ , přičemž substituenty  $R^3$  a  $R^3$  jsou stejné nebo navzájem rozdílné nebo

$R^3$  a  $R^3$  představují společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, skupinu obecného vzorce II



kde

n znamená číslo 1 až 3 a

A znamená O, S,  $CH_2$  nebo  $-N(R^7)-$ , přičemž

$R^7$  znamená vodík, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž tyto uvedené skupiny jsou popřípadě substituovány

fenylovou skupinou, která je sama popřípadě jednou nebo několikrát substituována jedním nebo několika stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze souboru tvořeného halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethy-

lovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou a trifluor-methylovou skupinou,

nebo

skupinou  $-N(R^8)_2$ , přičemž

$R^8$  znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku

nebo

skupinou  $-COOR^8$

nebo

skupinou  $-CON(R^9)_2$  nebo  $CONHR^7$ ,

přičemž

$R^9$  má význam symbolu  $R^8$  nebo  $(R^9)_2$  představuje alkylenový řetězec se 4 až 6 atomy uhlíku, přičemž žádná nebo jedna skupina  $CH_2$ , která přímo ne-sousedí s atomem dusíku, je nahrazena O, S nebo  $N-R^8$ , a

$R^7$  znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,

a

$R^2$  má význam symbolu  $R^1$ , přičemž symboly  $R^1$  a  $R^2$  jsou stejné nebo navzájem rozdílné, nebo

$R^2$  je přítomen pouze v poloze 4 a v poloze 5 je přítomen jeden ze substituentů  $R^3$  nebo  $R^4$ ,

jakož i fyziologicky snášitelných solí, přičemž jsou vy-

loučeny sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  a  $R^2$  jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají karboxylovou skupinu, její methylester nebo ethylester, jakož i její diethylamidy.

Dále se vynález týká použití sloučenin obecného vzorce I jakož i fyziologicky snášitelných solí k výrobě léčiva inhibujícího prolin- a lysinhydroxylázu.

Konečně se vynález týká sloučenin obecného vzorce I k použití jako léčiva.

Zejména pak se vynález týká sloučenin vzorce I k použití jako fibrosupresiva a imunosupresiva, jakož i k inhibici prolin- a lysinhydroxylázy a k ovlivnění metabolismu kolagenu a látek podobných kolagenu popřípadě biosyntézy Clq.

Všechny uvedené alkylové skupiny s více než 2 atomy uhlíku mohou mít řetězec přímý nebo také rozvětvený.

Dále se vynález týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I.

Výroba sloučenin podle vynálezu se daří nejjednodušeji tím, že se oxidační činidlo, jako například peroxid vodíku nebo perkyseliny, jako kyselina peroctová, kyselina perfluorocetová, kyselina perbenzoová nebo kyselina metachlorperbenzoová v rozpouštědlech, jako jsou chlorované uhlovodíky, jako například methylenchlorid, chloroform, tri- nebo tetrachlorethylen, benzen nebo toluen, přidá k derivátům pyridinu, které se mají oxidovat a které jsou rovněž popřípadě rozpuštěny ve shora zmíněných rozpouštědlech, a směs se míchá při teplotě mezi  $-30$  a  $+40$  °C, výhodně při teplotě mezi  $0$  a  $+25$  °C, po dobu mezi 30 minutami a 3 dny. Ukončení reakce se nechá zjistit například chromatografií na tenké vrstvě. Výhodně se sloučeniny podle vynálezu dají připravovat tím, že se derivát pyridinu a oxidační činidlo použijí v ekvimolárních množstvích nebo až v asi 5-násobném nadbytku oxidačního činidla.

Popřípadě lze také nadbytek perkyseliny odstranit tím, že se do reakčního roztoku zavede například plynný amoniak a vzniklá sraženina se filtrací oddělí od reakčního roztoku.

Zpracování produktů lze popřípadě provádět například extrakcí nebo chromatografováním, například na silikagelu. Izolovaný produkt lze překrystalovat.

Obecný předpis této oxidační metody je popsán také například v publikaci E. Lingsberga, Pyridine and its Derivatives, Interscience Publishers, New York, 1961, část 2, 93.

Oxidace peroxidem vodíku je popsána například v publikaci E. Ochiai, J. Org. Chem. 18, 534 (1953).

Příprava různých derivátů pyridinu potřebných pro popsanou oxidaci byla již uvedena v patentových přihláškách, které již byly citovány ve stavu techniky, tj. P 38 26 471.4, 38 28 140.6, 39 24 093.2, 40 01 002.3 jakož i v DE-A-37 03 959, 37 03 962 a 37 03 963.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti a zejména vykazují účinnost jako inhibitory prolin- a lysinhydroxylázy, jako fibrosupresiva, imunosupresiva a jako antiatherosklerotikum.

Antifibrotický účinek lze stanovit na modelu fibrosy jater indukované tetrachlormethanem. Za tím účelem se krysy ošetřují dvakrát týdně tetrachlormethanem (1 ml/kg) rozpuštěným v olivovém oleji. Testovaná látka se aplikuje denně, popřípadě dokonce dvakrát denně perorálně nebo intraperitoneálně, rozpuštěna ve vhodném snášlivém rozpouštědle. Míra fibrosy jater se stanoví histologicky a analyzuje se podíl kolagenu v játrech určením hydroxyprolinu, jak popsali Kivirikko a další, Anal. Biochem. 19, str. 249 a další (1967). Aktivita fibrogenese se může zjistit radioimunologickým stanovením fragmentů kolagenu a prokolagenpeptidů v séru. Sloučeniny podle vynálezu jsou v tomto modelu účinné v koncentraci 1 až 100 mg/kg.

Aktivita fibrogenese se může určit radioimunologickým stanovením N-terminálního propeptidu kolagenu typu-III nebo N- popřípadě C-terminální oblasti příčného zesílení kolagenu typu IV v séru (7s-kolagen popřípadě typ IV kolagenu NC<sub>1</sub>).

Za tímto účelem se měří koncentrace hydroxyprolinu, prokolagen-III-peptidu, 7s-kolagenu a kolagenu NC<sub>1</sub> typu IV v játrech

- a) neošetřených krys (kontrola)
- b) krys, kterým byl aplikován tetrachlormethan (kontrola CCl<sub>4</sub>)
- c) krys, kterým byl nejprve aplikován CCl<sub>4</sub> a potom sloučenina podle vynálezu

(tato metoda byla popsána C. Rouillerem, experimental toxic injury of the liver; v The Liver, C. Ouiller, Vol. 2, str. 335-476, New York, Academic Press, 1964).

Další model k vyhodnocení antibiotického účinku spočívá ve fibrose plic vyvolané Bleomycinem (srov. Kelley a další, J. Lab. Clin. Med. 96., 954 (1980)). Pro vyhodnocení účinku sloučenin podle vynálezu na granulační tkáň může být použito modelu granulomu vyvolaného chomáčkem vaty (srov. Meier a další, Experimentia 6, 469 (1950)).

V další části se vynález blíže objasňuje pomocí příkladů.

Sloučeniny vzorce I se mohou používat jako léčiva ve formě farmaceutických přípravků, které je popřípadě obsahují společně se snášitelnými farmaceutickými nosnými látkami. Sloučeniny se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny ve směsi s organickou nebo anorganickou pevnou látkou, která je farmaceuticky vhodná pro enterální, perkutánní nebo parenterální aplikaci, jako je například voda, arabská guma, želatina, laktóza, škrob, hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vaselina atd.

Ty se mohou pro tento účel aplikovat perorálně v dávkách 0,1 až 25 mg/kg/den, výhodně 1 až 5 mg/kg/den nebo parenterálně v dávkách od 0,01 do 5 mg/kg/den, výhodně 0,01 až 2,5 mg/kg/den, zejména 0,5 až 1,0 mg/kg/den. Tato dávka se může v závažných případech také zvýšit. V mnoha případech však postačí také nižší dávky. Uvedené údaje se vztahují na dospělé pacienty o hmotnosti asi 75 kg.

Vynález dále zahrnuje použití sloučenin podle vynálezu k výrobě léčiv, které se používají k léčbě nebo profylaxi shora uvedených poruch látkové výměny.

Dalším předmětem vynálezu jsou léčiva, která obsahují jednu nebo několik sloučenin podle vynálezu vzorce I nebo/a jejich fyziologicky použitelných solí.

Tato léčiva se připravují o sobě známými, odborníku běžnými postupy. Jako léčiva se používají farmakologicky účinné sloučeniny podle vynálezu (= účinné látky) buď jako takové nebo výhodně v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami nebo nosnými látkami ve formě tablet, dražé, kapslí, čípků, emulzí, supenzií nebo roztoků, přičemž obsah účinné látky činí až asi 95 %, výhodně 10 až 75 %.

Vhodnými pomocnými látkami popřípadě nosnými látkami pro uvedené farmaceutické přípravky jsou například vedle rozpouštědel, gelotvorných látek, základových hmot pro přípravu čípků, pomocných látek pro přípravu tablet a dalších nosičů účinných látek také antioxidační prostředky, dispergátory, emulgátory, prostředky proti pění, prostředků k úpravě chuti, konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla nebo barviva.

Účinné látky se mohou aplikovat perorálně, parenterálně nebo rektálně.

Účinné sloučeniny se smísí s přísadami, vhodnými pro tento účel, jako jsou nosné látky, stabilizátory nebo inertní ředidla a obvyklými metodami se uvedená směs převede

na vhodné aplikační formy, jako jsou tablety, dražé, zausovací kapsle, vodně-alkoholické nebo olejové suspenze nebo na vodné nebo olejové roztoky.

Jako inertní nosné látky se mohou používat například arabská guma, oxid hořečnatý, uhličitan hořečnatý, fosforečnan draselný, laktóza, glukóza nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Přitom lze přípravu provádět jak formou suchého tak i vhlhkého granulátu. Jako olejové nosné látky nebo rozpouštědla přicházejí v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako slunečnicový olej nebo rybí tuk.

Pro účely subkutánní nebo intravenosní aplikace se účinné sloučeniny převádějí popřípadě spolu s látkami vhodnými pro tyto účely, jako jsou pomocná rozpouštědla, emulgátory nebo další pomocné látky, na roztoky, suspenze nebo emulze. Jako pomocná rozpouštědla přicházejí v úvahu například fyziologický roztok chloridu sodného nebo alkoholy, například ethanol, propanol, glycerol, kromě toho také roztoky cukrů, jako roztoky glukosy nebo mannitolu, nebo také směs různých uvedených rozpouštědel.

V další části je vynález blíže vysvětlen pomocí příkladů.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Obecný předpis pro výrobu sloučenin

1 ekvivalent derivátu pyridinu (příprava - viz popisnou část) se předloží v methylenchloridu a při teplotě místnosti se přidá 1 ekvivalent metachlorperbenzoové kyseliny (MCPBA) rozpuštěný v methylenchloridu a to přikapáváním. Směs se míchá při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se za chlazení ledem nechá roztokem probublávat plynný amoniak tak dlouho, až již nevzniká žádná sraženina. Vzniklá sraženina se odfiltruje, filtrát se vysuší

síranem hořečnatým a zahustí se.

Surový produkt se překrystaluje nebo se čistí chromatografováním na tenké vrstvě.

Sloučeniny uváděné v následujících příkladech se připravují podle tohoto obecného předpisu.

#### Příklad 1

N-oxid di-N,N'-(2-methoxyethyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g N,N'-(2-methoxyethyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 0,62 g MCPBA.

Výtěžek: 620 mg (chromatografie: směs ethylacetátu a methanolu v poměru 5:1)

Teplota tání: 102 °C.

#### Příklad 2

N-oxid di-N,N'-(3-methoxypropyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g N,N'-(3-methoxypropyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 1,2 g MCPBA.

Výtěžek: 0,58 g (překrystalování: z ethanolu)

Teplota tání: 90 °C.

#### Příklad 3

N-oxid diamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g diamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 1,2 g MCPBA.

Výtěžek: 0,8 g (překrystalování: z ethanolu)  
Teplota tání: 260 °C.

Příklad 4

N-oxid di-N,N'-(2-dimethoxyethyl)amidu pyridin-2,4-dikarbo-  
xylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g N,N'-  
-(2-dimethoxyethyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny  
a 1,1 g MCPBA.

Výtěžek: 0,5 g (chromatografie: směs ethylacetátu a metha-  
nolu v poměru 5:1).  
Teplota tání: 86 °C.

Příklad 5

N-oxid di-N,N'-(3-ethoxypropyl)amidu pyridin-2,4-dikarbo-  
xylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g di-N,N'-  
-(3-ethoxypropyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny  
a 1,5 g MCPBA.

Výtěžek: 0,34 g (chromatografie: směs ethylacetátu a metha-  
nolu v poměru 5:1).  
Teplota tání: 81 °C.

Příklad 6

N-oxid di-N,N'-(2-methoxyethyl)amidu pyridin-2,5-dikarbo-  
xylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g  
di-N,N'-(2-methoxyethyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové  
kyseliny a 1,3 g MCPBA.

Výtěžek: 0,4 g (překrystalování: z ethanolu)

Teplota tání: 137 °C.

#### Příklad 7

N-oxid di-(2-methoxyethyl)esteru pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g di-(2-methoxyethyl)esteru pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 1,3 g MCPBA.

Výtěžek: 0,2 g (chromatografie: ethylacetát)

Produkt se získává ve formě oleje.

#### Příklad 8

N-oxid di-N,N'-ethylamidu pyridin-2,5-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g N,N'-diethylamidu pyridin-2,5-dikarboxylové kyseliny a 1,8 g MCPBA.

Výtěžek: 0,4 g (překrystalování: z ethanolu)

Teplota tání: 128 °C.

#### Příklad 9

N-oxid di-N,N'-(3-methoxypropyl)amidu pyridin-2,5-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g N,N'-(3-methoxypropyl)amidu pyridin-2,5-dikarboxylové kyseliny a 1,2 g MCPBA.

Výtěžek: 0,3 g (překrystalování: ze směsi diethyletheru a methanolu)

Teplota tání: 123 °C.

Příklad 10

2,4-di-[(morfolin-1-yl)karbonyl]pyridin-N-oxid

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g  
2,4-[(morfolin-1-yl)karbonyl]pyridinu a 1,2 g MCPBA.

Výtěžek: 0,5 g (chromatografie: směs ethylacetátu a methanolu v poměru 5:1).

Produkt se získává ve formě oleje.

Příklad 11

N-oxid di-N,N'-(4-hydroxybutyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z di-N,N'-(4-hydroxybutyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 0,8 g MCPBA.

Výtěžek: 0,82 g (ethanol)

Teplota tání: 88 °C.

Příklad 12

N-oxid dicyklohexylamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g dicyklohexylamidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a MCPBA.

Výtěžek: 0,59 g (ethanol)

Teplota tání: 153 °C.

Příklad 13

N-oxid di-(3-chlorbenzyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g di-(3-chlorbenzyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 0,65 g MCPBA.

Výtěžek: 0,76 g (toluen).

Teplota tání: 112 °C.

#### Příklad 14

N-oxid di-(4-methylbenzyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Z 1 g di-(4-methylbenzyl)amidu pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 1,2 g MCPBA se připraví sloučenina uvedená v názvu.

Výtěžek: 0,72 g (toluen).

Teplota tání: 153 °C.

#### Příklad 15

N-oxid di-(4-chlorbutyl)esteru pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g di-(4-chlorbutyl)esteru pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 0,75 g MCPBA.

Výtěžek: 0,83 g (ethanol).

Teplota tání: 98 °C.

#### Příklad 16

N-oxid dicyklohexylesteru pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g dicyklohexylesteru pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 0,75 g MCPBA.

Výtěžek: 0,87 g

Produkt se získá ve formě oleje; MS = 348 (M + H);  
molekulová hmotnost: 347.

#### Příklad 17

N-oxid di-(methoxykarbonylmethyl)esteru pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připravuje z 1 g di-(methoxykarbonylmethyl)esteru pyridin-2,4-dikarboxylové kyseliny a 1,1 g MCPBA.

Výtěžek: 0,81 g

Produkt se získá ve formě oleje; MS = 328 (M + H);  
molekulová hmotnost: 327.

#### Příklad 18

Farmakologická účinnost

K prokázání účinné inhibice prolinhydroxylázy a lysinhydroxylázy sloučeninami podle vynálezu se měří koncentrace bilirubinu, bíle-kyselin a gamma GT v séru

- a) neošetřených krys (kontrola),
- b) krys ošetřených podáním tetrachlormethanu,
- c) krys, kterým byl nejprve podán tetrachlormethan a potom sloučenina podle vynálezu.

(Metoda je popsána Rouiller-em C., Experimental toxic injury of the liver; v The Liver, C. Rouiller, Vol. 2, str. 335-476, New York, Academic Press, 1964).

Výsledky tohoto testu jsou shrnuty v následující tabulce 1.

Tabulka 1

Účinnost inhibitorů prolinhydroxylázy na fibrosu jater  
vyvolanou u krys tetrachlormethanem

Ošetření	dávka <sup>a)</sup> mg/kg	N	bilirubin /um	bile-kyseliny	gamma GT U/L
kontrola	-	5	1,76 ± 0,27	26 ± 6,8	2 ± 0
CCl <sub>4</sub>	-	22	4,98 ± 1,06	81 ± 8,7	5,3 ± 1,4
příklad 1	20	12	6,30 ± 5,4 (0)	97 ± 76 (0)	4,3 ± 3,1 (27)
příklad 2	20	11	2,90 ± 0,94* (65)	71 ± 42 (18)	3,3 ± 2,2* (59)

Výsledky jsou uváděny jako střední hodnoty ± standardní odchylka;

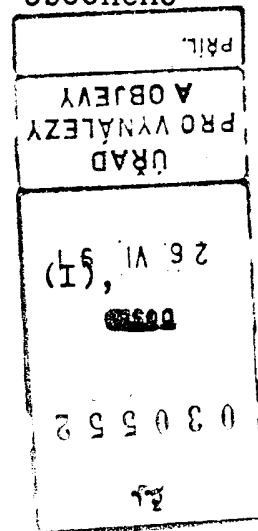
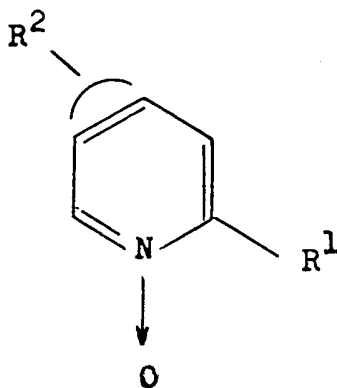
\*p < 0,5 oproti ošetření CCl<sub>4</sub> .

Hodnoty v závorkách znamenají procentuální zlepšení vůči výlučnému ošetření tetrachlormethanem.

a: celková denní dávka (perorálně).

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. 2,4- a 2,5-substituované pyridin-N-oxidy obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  znamená skupinu  $-C(O)-X-R^3$ , přičemž

X znamená atom kyslíku nebo skupinu  $-N(R^{3'})$  a

$R^3$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku s případně anelovaným benzenovým kruhem, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, přičemž skupiny uvedené pro symbol  $R^3$  jsou nesubstituovány nebo substituovány jedním nebo několika stejnými nebo rozdílnými substituenty  $R^4$ , přičemž

$R^4$  znamená atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, nitroxy-  
skupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou s 1 až 4

atomy uhlíku v alkoxylové části,  
alkyl- nebo dialkylaminoskupinu vždy s  
1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,  
indolylovou skupinu nebo fenylovou sku-  
pinu, přičemž indolylová a fenylová  
skupina jsou nesubstituovány nebo jsou  
jednou, dvakrát nebo třikrát substi-  
tuovány atomem halogenu, nitroskupinou,  
alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlí-  
ku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy  
uhlíku, přičemž při vícenásobné substi-  
tuci jsou substituenty stejné nebo roz-  
dílné,

nebo

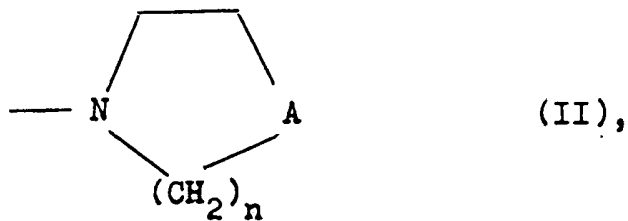
$R^3$  pokud X znamená  $-N(R^{3'})$ , znamená skupinu  
 $-N(R^5)(R^6)$ , kde

$R^5$  a  $R^6$  jsou stejné nebo rozdílné a zname-  
nají vodík, alkylovou skupinu s 1 až  
4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou  
skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v  
alkylové části nebo fenylovou sku-  
pinu,

a

$R^{3'}$  má význam symbolu  $R^3$ , přičemž substitu-  
enty  $R^3$  a  $R^{3'}$  jsou stejné nebo navzájem  
rozdílné nebo

$R^3$  a  $R^{3'}$  představují společně s atomem dusí-  
ku, na který jsou vázány, skupinu  
obecného vzorce II



kde

n znamená číslo 1 až 3 a

A znamená O, S, CH<sub>2</sub> nebo -N(R<sup>7</sup>)-, přičemž

R<sup>7</sup> znamená vodík, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž tyto uvedené skupiny jsou popřípadě substituovány

fenylovou skupinou, která je sama popřípadě jednou nebo několikrát substituována jedním nebo několika stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze souboru tvořeného halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou a trifluor-methylovou skupinou,

nebo

skupinou -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, přičemž

R<sup>8</sup> znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku

nebo

skupinou  $-\text{COOR}^8$

nebo

skupinou  $-\text{CON}(\text{R}^9)_2$  nebo  $\text{CONHR}^7$ ,

příčemž

$\text{R}^9$  má význam symbolu  $\text{R}^8$  nebo  $(\text{R}^9)_2$  představuje alkylenový řetězec se 4 až 6 atomy uhlíku, přičemž žádná nebo jedna skupina  $\text{CH}_2$ , která přímo nesusoudí s atomem dusíku, je nahrazena O, S nebo  $\text{N-R}^8$ , a

$\text{R}^7$  znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,

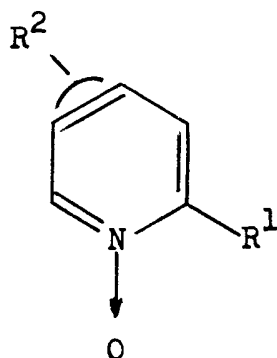
a

$\text{R}^2$  má význam symbolu  $\text{R}^1$ , přičemž symboly  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jsou stejné nebo navzájem rozdílné, nebo

$\text{R}^2$  je přítomen pouze v poloze 4 a v poloze 5 je přítomen jeden ze substituentů  $\text{R}^3$  nebo  $\text{R}^4$ ,

jakož i jejich fyziologicky použitelné soli, s výjimkou sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jsou stejné nebo navzájem rozdílné a znamenají karboxylovou skupinu, její methylester nebo ethylester jakož i její diethylamidy.

2. 2,4- a 2,5-substituované pyridin-N-oxidy obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R<sup>1</sup> znamená skupinu vzorce  $-C(O)-X-R^3$ , přičemž

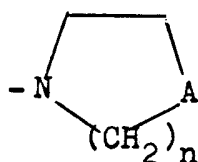
X znamená O nebo  $-N(R^{3'})$  a

R<sup>3</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, přičemž tyto zbytky ve významu R<sup>3</sup> jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány jedním nebo dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty R<sup>4</sup>, přičemž

R<sup>4</sup> znamená atom halogenu, hydroxyskupinu, kyano- skupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- karbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkyl- nebo dialkylaminosku- pinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech nebo fenylovou skupinu, přičemž fe- nylová skupina je nesubstituována nebo je jedenkrát substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku,

a  
R<sup>3'</sup> má stejný význam jako R<sup>3</sup>, přičemž substi- tuenty R<sup>3</sup> a R<sup>3'</sup> jsou stejné nebo navzájem rozdílné,  
nebo

$R^3$  a  $R^{3'}$  společně s atomem dusíku, na který jsou vázány znamenají skupinu obecného vzorce II



(II),

příčemž

n znamená číslo 1 až 3 a

A znamená O,  $CH_2$  nebo  $-N(R^7)-$ , příčemž

$R^7$  znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, příčemž tyto skupiny jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány fenylovou skupinou, která je sama popřípadě jednou nebo vícekrát substituována jedním nebo několika stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, nitroskupinou, kyano- skupinou, karboxyskupinou, hydroxy- skupinou, methylovou skupinou, ethylo- vou skupinou, methoxyskupinou, ethoxy- skupinou a trifluormethylovou skupinou, nebo

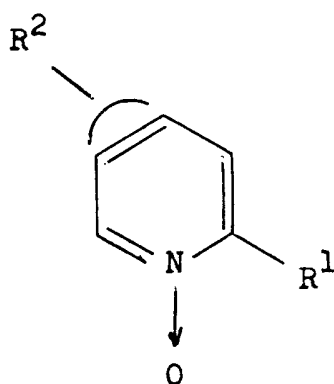
$R^7$  znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,

$R^2$  má stejný význam jako  $R^1$ , příčemž  $R^1$  a  $R^2$  jsou stejné nebo navzájem rozdílné, nebo

$R^2$  je přítomen jen v poloze 4 a v poloze 5 je přítomen jeden ze substituentů  $R^3$  nebo  $R^4$ ,

jakož i jejich fyziologicky použitelné soli, přičemž jsou vyloučeny sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  a  $R^2$  jsou stejné nebo různé a znamenají karboxylovou skupinu, její methylester nebo ethylester nebo její diethylamidy.

3. 2,4- a 2,5-substituované pyridin-N-oxidy obecného vzorce I



(I),

ve kterém

$R^1$  znamená skupinu vzorce  $-C(O)-X-R^3$ , přičemž

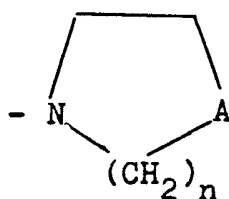
X znamená O nebo  $-N(R^3')$  a

$R^3$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, přičemž tyto skupiny uvedené ve významu  $R^3$  nejsou substituovány nebo jsou substituovány jedním nebo dvěma stejnými substituenty  $R^4$ , přičemž

$R^4$  znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina není substituována nebo je jedenkrát substituována methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, a

$R^{3'}$  má stejný význam jako  $R^3$ , přičemž  $R^3$  a  $R^{3'}$  mají význam stejný nebo vzájemně rozdílný nebo

$R^3$  a  $R^{3'}$  znamenají společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, skupinu obecného vzorce II



(II),

kde

n znamená číslo 2 a

A znamená O nebo  $CH_2$ ,

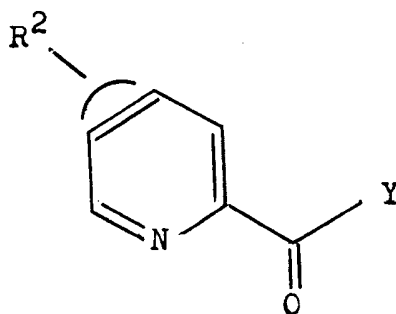
$R^2$  má stejný význam jako  $R^1$ , přičemž zbytky  $R^1$  a  $R^2$  jsou stejné nebo vzájemně rozdílné, nebo

$R^2$  je přítomen jen v poloze 4 a v poloze 5 je přítomen jeden ze zbytků  $R^3$  nebo  $R^4$ ,

jakož i jejich fyziologicky snášitelné soli s výjimkou sloučenin obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  a  $R^2$  jsou stejné nebo rozdílné a znamenají karboxylovou skupinu, její methylester nebo ethylester jakož i její diethylamidy.

4. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

a) na sloučeninu obecného vzorce III



(III),

ve kterém

Y znamená atom halogenu, hydroxyskupinu nebo alkoxy-  
skupinu a

R<sup>2</sup> má význam uvedený v nároku 1,

působí sloučeninou obecného vzorce IV

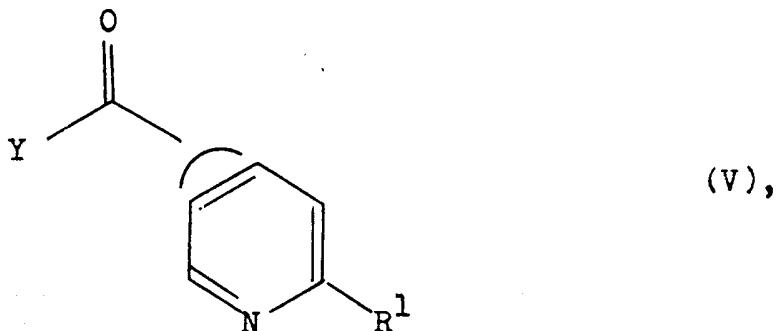


ve kterém

X a R<sup>3</sup> mají významy uvedené v nároku 1,

nebo se

b) na sloučeninu obecného vzorce V



ve kterém

Y znamená atom halogenu, hydroxyskupinu nebo alkoxy-  
skupinu a

R<sup>1</sup> má význam uvedený v nároku 1,

působí sloučeninou obecného vzorce VI



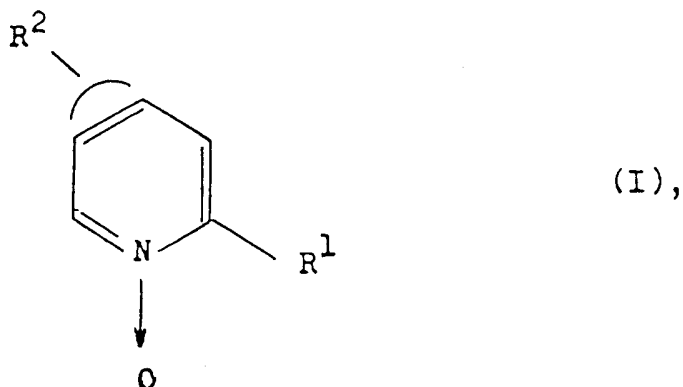
ve kterém

X a R<sup>3</sup> mají významy uvedené v nároku 1,

načež se popřípadě do postranního řetězce zavede další  
substituent a poté se takto získaná sloučenina převede

na N-oxid a popřípadě se takto získaná sloučenina převede na fyziologicky snášenlivou sůl.

5. 2,4- a 2,5-substituované pyridin-N-oxidy obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  znamená skupinu  $-C(O)-X-R^3$ , přičemž

X znamená atom kyslíku nebo skupinu  $-N(R^{3'})$  a

$R^3$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku s případně anelovaným benzenovým kruhem, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, přičemž skupiny uvedené pro symbol  $R^3$  jsou nesubstituovány nebo substituovány jedním nebo několika stejnými nebo rozdílnými substituenty  $R^4$ , přičemž

$R^4$  znamená atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, nitroxy-skupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou s 1 až 4

atomy uhlíku v alkoxylové části,  
alkyl- nebo dialkylaminoskupinu vždy s  
1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,  
indolylovou skupinu nebo fenylovou sku-  
pinu, přičemž indolylová a fenylová  
skupina jsou nesubstituovány nebo jsou  
jednou, dvakrát nebo třikrát substi-  
tuovány atomem halogenu, nitroskupinou,  
alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlí-  
ku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy  
uhlíku, přičemž při vícenásobné substi-  
tuci jsou substituenty stejné nebo roz-  
dílné,

nebo

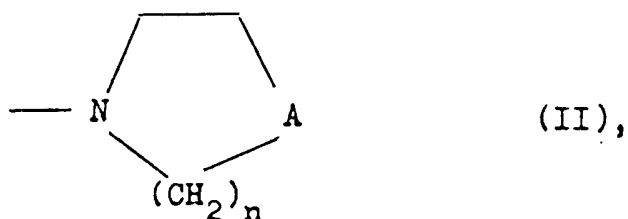
$R^3$  pokud X znamená  $-N(R^{3'})$ , znamená skupinu  
 $-N(R^5)(R^6)$ , kde

$R^5$  a  $R^6$  jsou stejné nebo rozdílné a zname-  
nají vodík, alkylovou skupinu s 1 až  
4 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou  
skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v  
alkylové části nebo fenylovou sku-  
pinu,

a

$R^{3'}$  má význam symbolu  $R^3$ , přičemž substitu-  
enty  $R^3$  a  $R^{3'}$  jsou stejné nebo navzájem  
rozdílné nebo

$R^3$  a  $R^{3'}$  představují společně s atomem dusí-  
ku, na který jsou vázány, skupinu  
obecného vzorce II



kde

n znamená číslo 1 až 3 a

A znamená O, S, CH<sub>2</sub> nebo -N(R<sup>7</sup>)-, přičemž

R<sup>7</sup> znamená vodík, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, přičemž tyto uvedené skupiny jsou popřípadě substituovány

fenylovou skupinou, která je sama popřípadě jednou nebo několikrát substituována jedním nebo několika stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze souboru tvořeného halogenem, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, metylovou skupinou, ethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou a trifluormetylovou skupinou,

nebo

skupinou -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, přičemž

R<sup>8</sup> znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku

nebo

skupinou  $-\text{COOR}^8$

nebo

skupinou  $-\text{CON}(\text{R}^9)_2$  nebo  $\text{CONHR}^7$ ,

příčemž

$\text{R}^9$  má význam symbolu  $\text{R}^8$  nebo  $(\text{R}^9)_2$  představuje alkylenový řetězec se 4 až 6 atomy uhlíku, přičemž žádná nebo jedna skupina  $\text{CH}_2$ , která přímo nesousedí s atomem dusíku, je nahrazena O, S nebo  $\text{N-R}^8$ , a

$\text{R}^7$  znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,

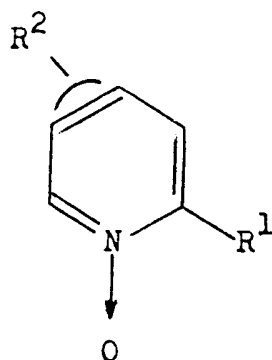
a

$\text{R}^2$  má význam symbolu  $\text{R}^1$ , přičemž symboly  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jsou stejné nebo navzájem rozdílné, nebo

$\text{R}^2$  je přítomen pouze v poloze 4 a v poloze 5 je přítomen jeden ze substituentů  $\text{R}^3$  nebo  $\text{R}^4$ ,

jakož i jejich fyziologicky použitelné soli, k použití jako léčiva.

6. 2,4- a 2,5-substituované pyridin-N-oxidy obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R<sup>1</sup> znamená skupinu vzorce  $-C(O)-X-R^3$ , přičemž

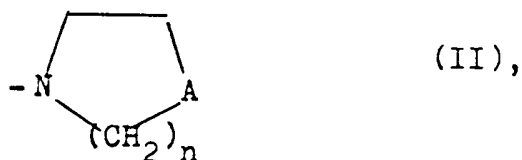
X znamená O nebo  $-N(R^{3'})$  a

R<sup>3</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, přičemž tyto zbytky ve významu R<sup>3</sup> jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány jedním nebo dvěma stejnými nebo rozdílnými substituenty R<sup>4</sup>, přičemž

R<sup>4</sup> znamená atom halogenu, hydroxyskupinu, kyano- skupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- karbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkyl- nebo dialkylaminosku- pinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech nebo fenylovou skupinu, přičemž fe- nylová skupina je nesubstituována nebo je jedenkrát substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, a

R<sup>3'</sup> má stejný význam jako R<sup>3</sup>, přičemž substi- tuenty R<sup>3</sup> a R<sup>3'</sup> jsou stejné nebo navzájem rozdílné, nebo

$R^3$  a  $R^{3'}$  společně s atomem dusíku, na který jsou vázány znamenají skupinu obecného vzorce II



příčemž

n znamená číslo 1 až 3 a

A znamená O,  $\text{CH}_2$  nebo  $-\text{N}(\text{R}^7)-$ , příčemž

$\text{R}^7$  znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, příčemž tyto skupiny jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány fenylovou skupinou, která je sama popřípadě jednou nebo vícekrát substituována jedním nebo několika stejnými nebo rozdílnými substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, nitroskupinou, kyano skupinou, karboxyskupinou, hydroxy skupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxy skupinou a trifluormethylovou skupinou, nebo

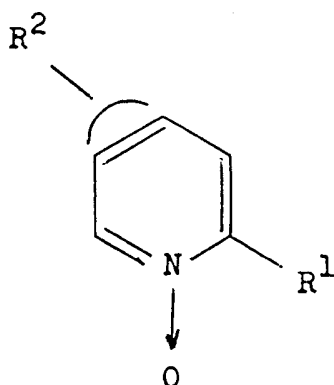
$\text{R}^7$  znamená alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,

$\text{R}^2$  má stejný význam jako  $\text{R}^1$ , příčemž  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jsou stejné nebo navzájem rozdílné, nebo

$\text{R}^2$  je přítomen jen v poloze 4 a v poloze 5 je přítomen jeden ze substituentů  $\text{R}^3$  nebo  $\text{R}^4$ ,

jakož i jejich fyziologicky použitelné soli,  
k inhibici prolinhydroxylázy a lysinhydroxylázy.

7. 2,4- a 2,5-substituované pyridin-N-oxidy obecného  
vzorce I



(I),

ve kterém

R<sup>1</sup> znamená skupinu vzorce  $-C(O)-X-R^3$ , přičemž

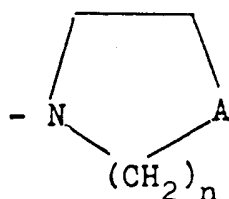
X znamená O nebo  $-N(R^{3'})$  a

R<sup>3</sup> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, přičemž tyto skupiny uvedené ve významu R<sup>3</sup> nejsou substituovány nebo jsou substituovány jedním nebo dvěma stejnými substituenty R<sup>4</sup>, přičemž

R<sup>4</sup> znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina není substituována nebo je jedenkrát substituována methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, a

$R^{3'}$  má stejný význam jako  $R^3$ , přičemž  $R^3$  a  $R^{3'}$  mají význam stejný nebo vzájemně rozdílný nebo

$R^3$  a  $R^{3'}$  znamenají společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, skupinu obecného vzorce II



(II),

kde

n znamená číslo 2 a

A znamená O nebo CH<sub>2</sub>,

$R^2$  má stejný význam jako  $R^1$ , přičemž zbytky  $R^1$  a  $R^2$  jsou stejné nebo vzájemně rozdílné, nebo

$R^2$  je přítomen jen v poloze 4 a v poloze 5 je přítomen jeden ze zbytků  $R^3$  nebo  $R^4$ ,

jakož i jejich fyziologicky použitelné soli, k použití jako fibrosupresiva a imunosupresiva.

8. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu vzorce I podle nároku 5 a farmaceuticky snášenlivou nosnou látku.

9. Použití sloučenin vzorce I podle nároku 5 k ovlivňování látkové výměny kolagenu a látek podobných kolagenu popřípadě biosyntézy Cl<sub>q</sub>.

10. Použití sloučenin vzorce I podle nároku 5 k léčení poruch látkové výměny kolagenu a látek podobných kolagenu popřípadě biosyntézy Cl<sub>q</sub>.

11. Způsob výroby farmaceutického přípravku podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina vzorce I podle nároku 1 a farmaceuticky použitelná nosná látka převede na vhodnou aplikační formu.