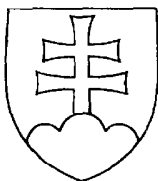


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

979-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: **3. 1. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P20010018A**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 1. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 1. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/HR02/00001**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/055531**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

C07J 43/00,
A61K 31/58,
A61P 5/44

- (71) Prihlasovateľ: **PLIVA d. d., Zagreb, HR;**
(72) Pôvodca: **Mercep Mladen, Zagreb, HR;**
Mesic Milan, Zagreb, HR;
Tomaskovic Linda, Zagreb, HR;
Komac Marijana, Zagreb, HR;
Hrvačić Boška, Velika Gorica, HR;
Markovic Stribor, Karlovac, HR;
(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Zlúčeniny, ich solváty a soli, spôsob ich prípravy a ich použitie**

- (57) Anotácia:
Opísané sú protizápalové zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I), kde M predstavuje makrolidovú podjednotku, A predstavuje seroidnú alebo nesteroidnú protizápalovú podjednotku a L predstavuje reťazec, ktorý spája M a A, ich soli a solváty, spôsoby ich prípravy, farmaceutické prostriedky s ich obsahom určené na liečbu zápalových ochorení u ľudí a zvierat a ich použitie na výrobu liečiv na liečenie zápalových ochorení a stavov.



SK 979-2003 A3

ZLÚČENINY, ICH SOLVÁTY A SOLI, SPÔSOB ICH PRÍPRAVY A ICH POUŽITIE

Oblasť techniky

Predmetný vynález sa vzťahuje na nové protizápalové zlúčeniny, ktoré sú reprezentované zlúčeninou podľa všeobecného vzorca I, k ich soliam a solvátom, na spôsoby ich prípravy a na použitie týchto zlúčenín pri liečbe zápalových ochorení a stavov u ľudí a zvierat.

Doterajší stav techniky

Protizápalové lieky je možné rozdeliť na lieky steroidného a nesteroidného typu. Steroidné protizápalové zlúčeniny sú stále najúčinnnejšie pri liečbe zápalových ochorení a stavov ako je astma, chronická obštrukčná pľúcna choroba, zápalové ochorenia nosa ako je alergická rinitída, nosné polypy, ochorenia čriev ako je Crohnova choroba, kolitída, ulcerózna kolitída, dermatologické zápaly ako sú ekzém, psoriáza, alergická dermatitída, neurodermatitída, pruritus, konjunktivitída a reumatoidná artritída. Okrem intenzity a účinnosti vykazujú lieky tohto typu tiež celý rad nežiadúcich účinkov napr. na metabolizmus sacharidov, resorpciu vápnika, sekréciu endogénnych kortikosteroidov a na fyziologické funkcie hypofýzy, kôry nadobličiek a štítnej žľazy. Hitherto zistil, že steroidy sú vysoko účinné proti zápalovým stavom a procesom preto, že inhibujú množstvo sprostredkovateľov zápalu, avšak ich systemické nežiadúce účinky sú potlačené. Patentové prihlášky WO 94/13 690, WO 94/14 834, WO 92/13 873 a WO 92/13 872 odhaľujú takzvané „mäkké“ steroidy alebo hydrolyzovateľné kortikosteroidy, ktoré sú určené pre lokálnu aplikáciu na miesto zápalu a ktorých systemický nežiadúci účinok je z dôvodu nestability „mäkkých“ steroidov v sére, kde sa aktívny steroid veľmi rýchlo hydrolyzuje na inaktívnu formu, potlačený. Ideálny steroid, ktorý pri dlhodobom a neustálom používaní, ktoré je nevyhnutné pri kontrolovaní chorôb ako sú napr. astma alebo Crohnova choroba, nevykazuje nežiadúce účinky, nebol do dnešných čias nájdený a na jeho objavenie a na vývoji steroidov so zlepšeným terapeutickým profilom sa intenzívne pracuje.

Nesteroidné protizápalové lieky, ktoré pracujú pomocou rôznych mechanizmov, pôsobia na konkrétnych sprostredkovateľov zápalu, čím poskytujú liečebný účinok. Steroidné a nesteroidné lieky vykazujú vzhľadom na rôzne mechanizmy pôsobenia a rozdielom v inhibícii konkrétnych sprostredkovateľov zápalu rôzne profily protizápalových účinkov a sú teda pri konkrétnych stavoch používané alternatívne alebo preferenčne. Nesteroidné protizápalové lieky však žiaľ nie sú absolútne špecifické a ak sú používané vo vyšších koncentráciách alebo dlhší čas, vykazujú aj nežiadúce účinky. Je známe, že mnoho nesteroidných

protizápalových liekov pôsobí ako inhibítory endogénneho enzýmu COX-1, ktorý je veľmi dôležitý pri zachovaní integrity žalúdočnej sliznice. Preto používanie týchto liekov spôsobuje mnohým pacientom poškodenie žalúdočnej sliznice a krvácanie. O niektorých protizápalových zlúčeninách (teofylín) je známe, že ich terapeutický index je veľmi nízky, čo limituje ich použitie.

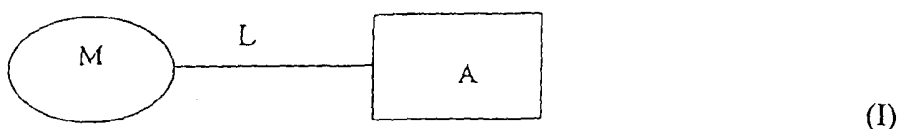
Makrolidové antibiotiká sa hromadia v rôznych bunkách organizmu najmä vo fagocytoch ako sú mononukleárne bunky periférnej krvnej, peritonálnej a alveolárnej makrofágy a tiež v tekutine, ktorá obklopuje bronchoalveolárny epitel (Glaude R. P. *a kol.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33** 1989, 277 až 282; Olsen K. M. *a kol.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40** 1996, 2 582 až 2 585). Okrem toho sú v literatúre opísané aj pomerne mierne zápalové účinky niektorých makrolidov. Do súčasnosti bol teda opísaný protizápalový účinok erytromycínových derivátov (*J. Antimicrob. Chemother.*, **41**, 1998, 37 až 46, WO 00/42 055) a azitromycínových derivátov (EP 0 283 055). Protizápalový účinok niektorých makrolidov je známy tiež z *in vitro* a *in vivo* štúdií u pokusných zvierat ako napr. zimosanom indukovaná peritonitída u myši (*J. Antimicrob. Chemother.*, **30**, 1992, 339 až 348) a endotoxínom indukované hromadenie neutrofilov v priedušnici krýs (*J. Immunol.* **159**, 1997, 3 395 až 4 005). Tak isto je známy modulačný účinok makrolidov na cytokíny ako sú interleukín 8 (IL-8) (*Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **156**, 1997, 266 až 271) alebo interleukín 5 (IL-5) (EP 0 775 489).

Podstata vynálezu

Zlúčeniny predstavované všeobecným vzorcom I sa od známych zlúčenín líši novým mechanizmom pôsobenia, ktorý je charakterizovaný selektívnym hromadením v orgánoch a bunkách, ktoré sú postihnuté vyššie uvedenými zápalovými stavmi a ochoreniami. Toto pôsobenie nových zlúčenín reprezentovaných zlúčeninami predstavovanými všeobecným vzorcom I vychádza z makrolidovej časti M vzhľadom na ich spomínané špecifické farmakokinetické vlastnosti. Tieto farmakokinetické vlastnosti umožňujú zlúčeninám, ktoré sú reprezentované zlúčeninou predstavovanou všeobecným vzorcom I, pôsobiť výhradne v mieste zápalu v samotných zápalových bunkách tým, že inhibujú produkciu sprostredkovateľov zápalu. Týmto spôsobom je eliminovaný nežiadúci systemický účinok kortikosteroidov aj nesteroidných protizápalových zlúčenín. Po lokálnej aplikácii sa molekuly rýchlo hromadia v zápalových bunkách, kde pôsobia tak, že inhibujú produkciu cytokínov, chemokínov a iných sprostredkovateľov zápalu a tým zápal potlačujú. Podľa známych údajov a doterajšieho stavu techniky neboli zlúčeniny reprezentované zlúčeninou všeobecného vzorca I, ktoré sú predmetom vynálezu, ich farmakologicky prijateľné soli a farmaceutické

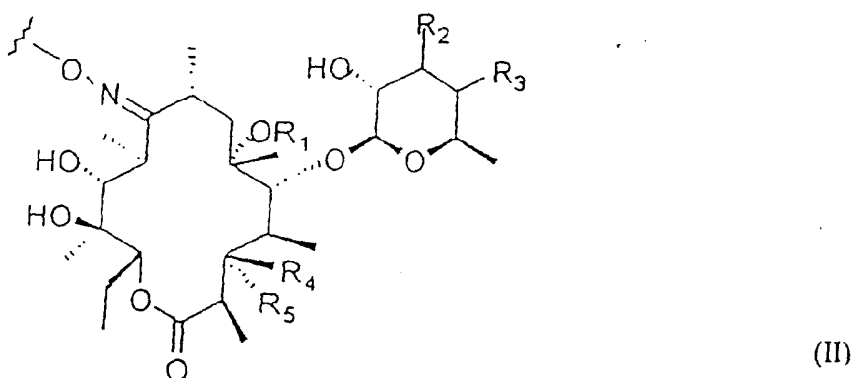
prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny, doteraz opísané. Okrem toho žiadna zo zlúčenín, ktoré sú predmetom vynálezu, nebola opísaná ani ako protizápalová látka ani ako inhibítor hromadenia eozinofilov v zápalových tkanivách.

Predmetom vynálezu sú nové zlúčeniny, ich soli a solváty, ktoré sú reprezentované zlúčeninou podľa všeobecného vzorca I



kde **M** predstavuje makrolidovú podjednotku poskytujúcu schopnosť hromadiť sa v zápalových bunkách, **A** predstavuje protizápalovú podjednotku, ktorá môže byť steroidná alebo nesteroidná a **L** predstavuje reťazec spájajúci **M** a **A**, a tiež zlepšený terapeutický účinok týchto zlúčenín pri liečbe zápalových ochorení a stavov.

Konkrétnejšie sa predmetný vynález vzťahuje na zlúčeniny, ich soli a solváty reprezentované zlúčeninou podľa všeobecného vzorca I, kde **M** predstavuje makrolidovú podjednotku predstavovanú všeobecnými vzorcami II, III, IV, V, VI, VII



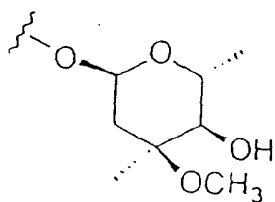
R_1 je vodík alebo metylová skupina,

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

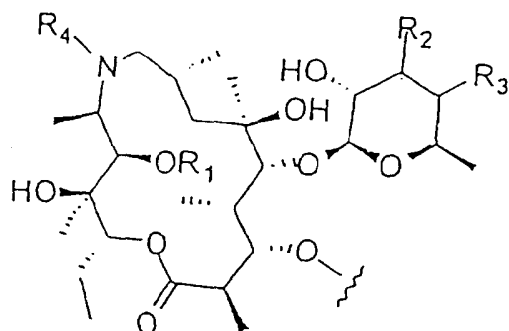
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_3 je potom vodík,

R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



R_4 a R_5 môžu spolu tiež tvoriť karbonylovú skupinu, avšak s tou podmienkou, že R_1 je metylová skupina;



(III)

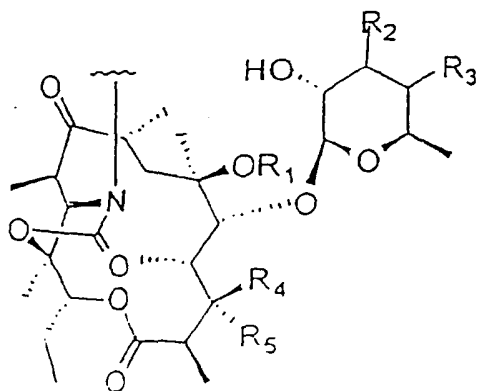
kde

R_1 je vodík alebo metylová skupina,

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak za podmienky, že R_3 je vodík, R_4 môže byť ľubovoľná alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíku, výhodnejšie metylová skupina;



(IV)

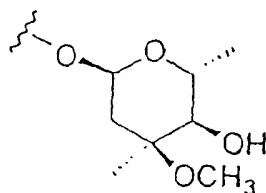
kde

R_1 je vodík alebo metylová skupina,

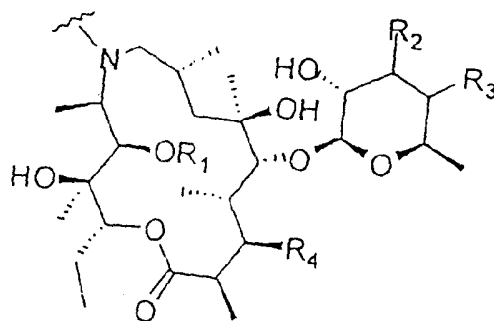
R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíku, avšak za podmienky, že R_3 je potom vodík, R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



R_4 a R_5 môžu tiež spolu tvoriť karbonylovú skupinu, avšak za podmienky, že R_1 je potom metylová skupina;



(V)

kde

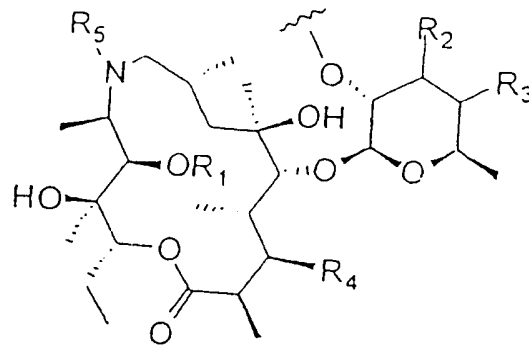
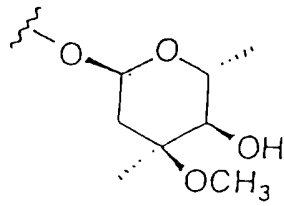
R_1 je vodík alebo metylová skupina,

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak za podmienky, že R_3 je potom vodík,

R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



kde

(VI)

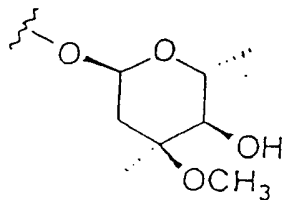
R_1 je vodík alebo metylová skupina,

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

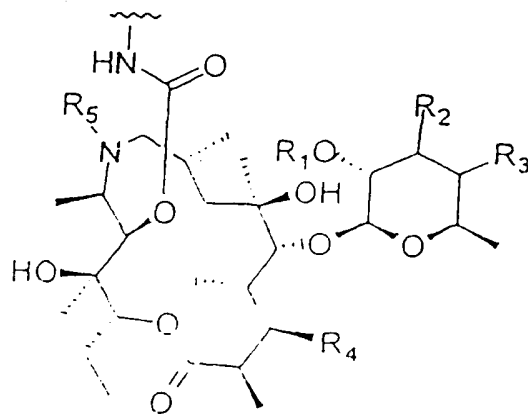
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_3 je potom vodík,

R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



R_5 môže byť ľubovoľná alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylová skupina;



kde

(VII)

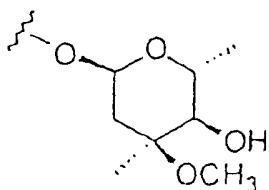
R_1 je vodík alebo acetylová skupina,

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

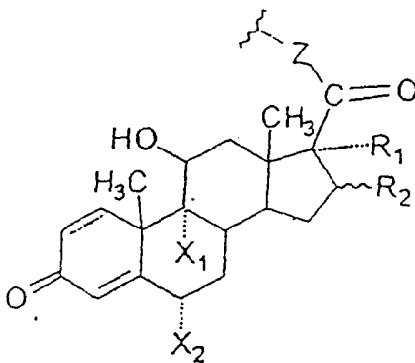
kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_3 je potom vodík

R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



R_5 môže byť ľubovoľná alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylová skupina,

a A je protizápalová podjednotka predstavovaná všeobecnými vzorcami VIII, IX, X, XI, XII, XIII



(VIII)

kde

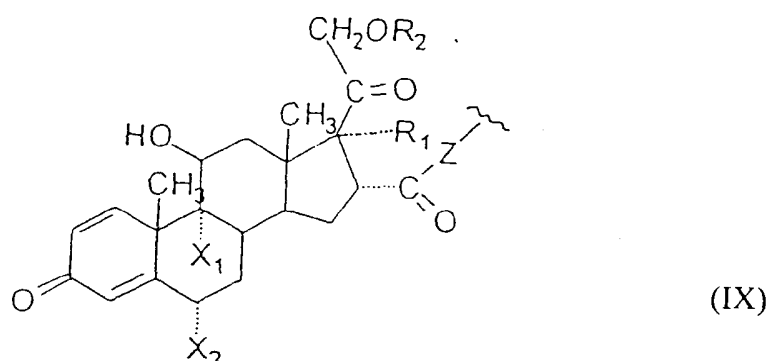
Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu, R_1 je vodík alebo hydroxylová alebo O-acylová alebo O-alkylová skupina,

R_2 reprezentuje vodík alebo metylovú skupinu, ktorá môže byť orientovaná v α - alebo β -pozícii,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén, pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm,

1,2-pozícia môže predstavovať dvojité alebo jednoduchú väzbu uhlík-uhlík;



kde

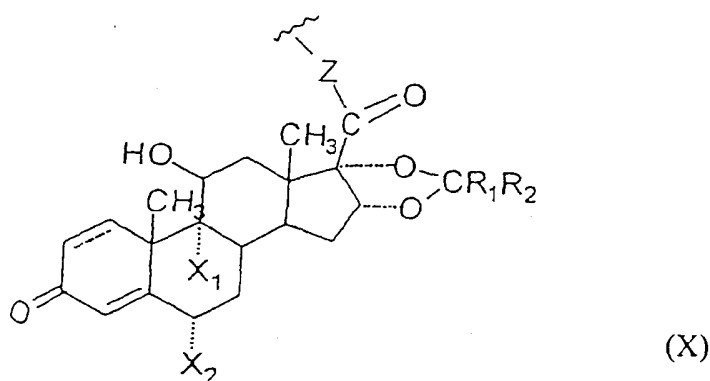
Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu, R_1 je vodík alebo hydroxylová alebo O-acylová alebo O-alkylová skupina,

R_2 reprezentuje vodík alebo acylovú skupinu,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm;



alebo jej stereoizomérne formy, pričom 1,2-pozícia predstavuje nasýtenú alebo nenasýtenú dvojitú väzbu, kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

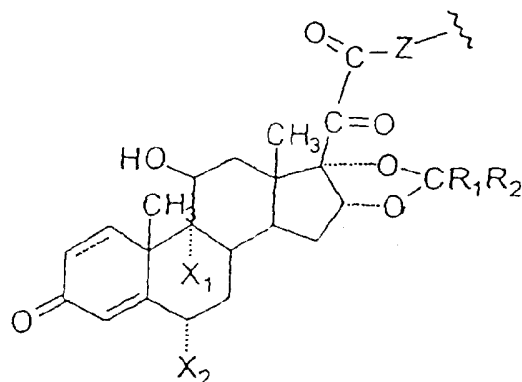
R_1 je vodík, lineárny alebo vetvený uhl'ovodíkový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka,

R_2 je vodík, lineárny alebo vetvený uhl'ovodíkový reťazec s 1 až 10 atómami uhlíku, avšak s podmienkou, že R_1 a R_2 nie sú súčasne vodík,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm;



(XI)

alebo jej stereoizoméne formy, pričom 1,2-pozícia predstavuje nasýtenú alebo nenasýtenú dvojitzú väzbu, kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

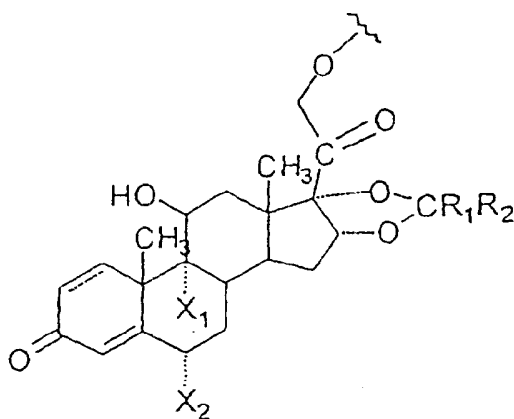
R_1 je vodík, lineárny alebo vetvený uhl'ovodíkový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka,

R_2 je vodík, lineárny alebo vetvený uhl'ovodíkový reťazec s 1 až 10 atómami uhlíku, avšak s podmienkou, že R_1 a R_2 nie sú súčasne vodík,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm;



(XII)

alebo jej stereoizoméne formy, pričom 1,2-pozícia predstavuje nasýtenú alebo nenasýtenú dvojitzú väzbu,

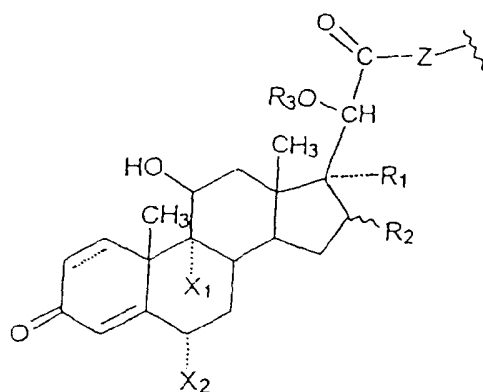
R_1 je vodík, lineárny alebo vetvený uhl'ovodíkový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka,

R_2 je vodík, lineárny alebo vetvený uhl'ovodíkový reťazec s 1 až 10 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_1 a R_2 nie sú súčasne vodík,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm, výhodnejšie fluór;



(XIII)

kde

Z je kyslík alebo NH skupina, R_1 je vodík alebo hydroxylová skupina s voľným vodíkom alebo hydroxylová skupina alebo O-acylová alebo O-alkylová skupina,

R_2 je vodík alebo metylová skupina, ktorá môže byť orientovaná v α - alebo β -pozícii,

R_3 je vodík alebo radikál kyseliny s 1 až 4 atómami uhlíka,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm, výhodnejšie fluór,

1,2-pozícia môže predstavovať dvojité alebo jednoduchú väzbu uhlík-uhlík,

a L je reťazec predstavovaný všeobecným vzorcom $-CR_1R_2(CR_3R_4)_nCR_5R_6-$,

kde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ môžu byť vodík, C_1 až C_4 alkylová skupina, arylová skupina, metoxy skupina, halogénová skupina, hydroxylová skupina alebo merkaptoskupina, pričom n je 1 až 10, a

jedna alebo viacero $-CR_3R_4-$ skupín môžu byť substituované kyslíkom, sírou, aromatickým jadrom alebo aminoskupinou ďalej nesúcu vodík alebo C_1 až C_4 alkylovú alebo arylovú skupinu,

alebo $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ môžu spolu tiež tvoriť jednu alebo viacero dvojných alebo trojných väzieb v reťazci, čím príde ku vzniku alkenylu alebo alkynylu, avšak s podmienkou, že aspoň jedna metylénová skupina je umiestnená na konci spojovacej skupiny L.

Reťazec kovalentne spája podjednotky M a A prostredníctvom funkčných skupín ako sú amidy, ureáty, karbamáty, étery, estery alebo cez väzby alkyl-alkyl alebo uhlík-uhlík.

Termíny používané v predmetnom vynáleze sú tu definované, pokiaľ však nie je stanovené inak.

"Alkyl" znamená monovalentný alkán (uhlíkovodík), z ktorého je odvodený radikál, ktorý môže byť lineárny, vetvený, cyklický alebo kombináciou lineárneho a cyklického uhlíkovodíku a vetveného a cyklického uhlíkovodíku.

Medzi výhodnejšie lineárne alebo vetvené alkylové reťazce patrí metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, *sec*-butylová a *t*-butylová skupina. Medzi výhodnejšie cykloalkyly patrí cyklopentylová a cyklohexylová skupina. Alkyl tiež reprezentuje lineárne alebo vetvené alkylové skupiny, ktoré zahmujú alebo ktoré sú prerušené cykloalkylovou časťou.

"Alkenyl" znamená uhl'ovodíkový radikál, ktorý je lineárny, vetvený, cyklický alebo kombináciou lineárneho a cyklického uhl'ovodíka a vetveného a cyklického uhl'ovodíka a obsahuje aspoň jednu dvojitú väzbu uhlík-uhlík. Tým je myslená najmä etenylová, propenylová, butenylová a cyklohexenylová skupina. Ako už bolo spomenuté vyššie pri "alkyloch", aj alkenyly môžu byť lineárne, vetvené alebo cyklické, kde časť alkenylovej skupiny môže zahmovať dvojné väzby a tiež môžu byť substituované v prípade, že hovoríme o substituovanej alkenylovej skupine. Alkenyl tiež reprezentuje lineárne aj vetvené alkenylové skupiny, ktoré zahmujú alebo ktoré sú prerušené cykloalkenylovou časťou.

"Alkynyl" znamená uhl'ovodíkový radikál, ktorý je lineárny alebo vetvený a ktorý zahmuje aspoň jednu a najviac tri trojné väzby uhlík-uhlík. Týmto sa rozumie najmä etynylová, propynylová a butynylová skupina.

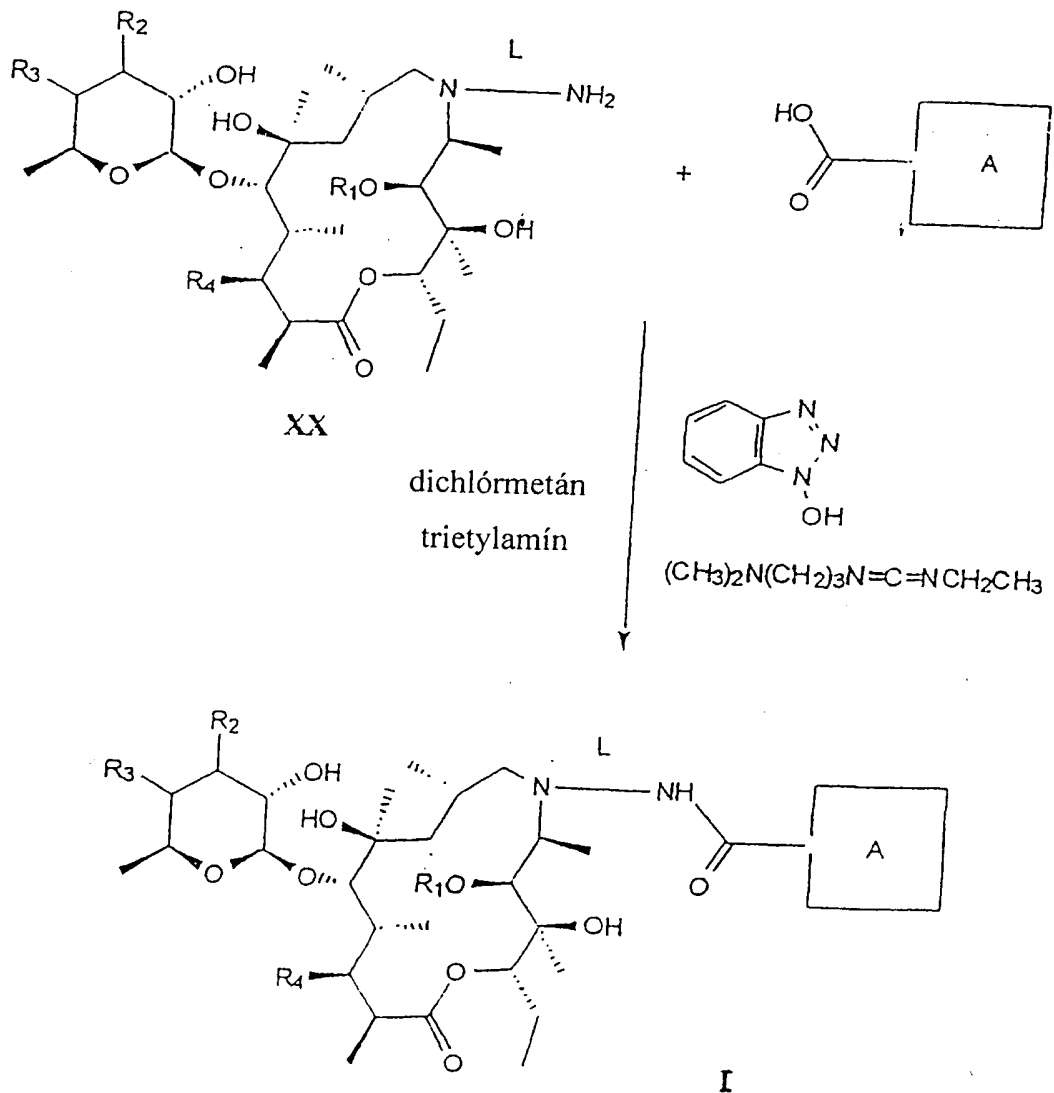
"Aryl" znamená aromatický kruh ako je fenylová skupina, substituovaná fenylová alebo podobná skupina a tiež kruhy, ktoré sú fúzované ako je naftyl a pod. Aryly zahmujú aspoň jeden kruh, ktorý má aspoň 6 atómu uhlíka alebo dva kruhy, ktoré majú spolu 10 atómov uhlíka, čím vytvárajú príležitostné dvojné (rezonančné) väzby medzi atómami uhlíka (najmä fenylový a naftylový kruh). Arylové skupiny môžu byť substituované jedným alebo dvomi substituentami, ktorými môžu byť halogén (fluór, chlór alebo bróm) a hydroxylová, C₁ až C₇ alkylová, C₁ až C₇ alkoxylová alebo aryloxylová skupina, C₁ až C₇ alkyltioskupina, alkylsulfonylová skupina, kyanoskupina alebo aminoskupina.

Ďalší predmet predmetného vynálezu sa vzťahuje na spôsob prípravy zlúčenín predstavovaných všeobecným vzorcom I

Tieto zlúčeniny môžu byť pripravené z príslušnej steroidovej časti reprezentovanej steroidmi predstavovaných všeobecnými vzorcami VIII až XIII, pričom všetky radikály a symboly majú rovnaký význam, ako je definovaný pre podštruktúry VIII až XIII a z makrolidových medziproduktov reprezentovaných makrolidmi predstavovaných všeobecnými vzorcami II až VIII a to tak, že sú spojené prostredníctvom funkčných skupín L. Analogicky je tiež možné pripraviť zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I s nesteroidnými protizápalovými podjednotkami a to prostredníctvom ich voľných funkčných skupín vhodných na vytvorenie väzby.

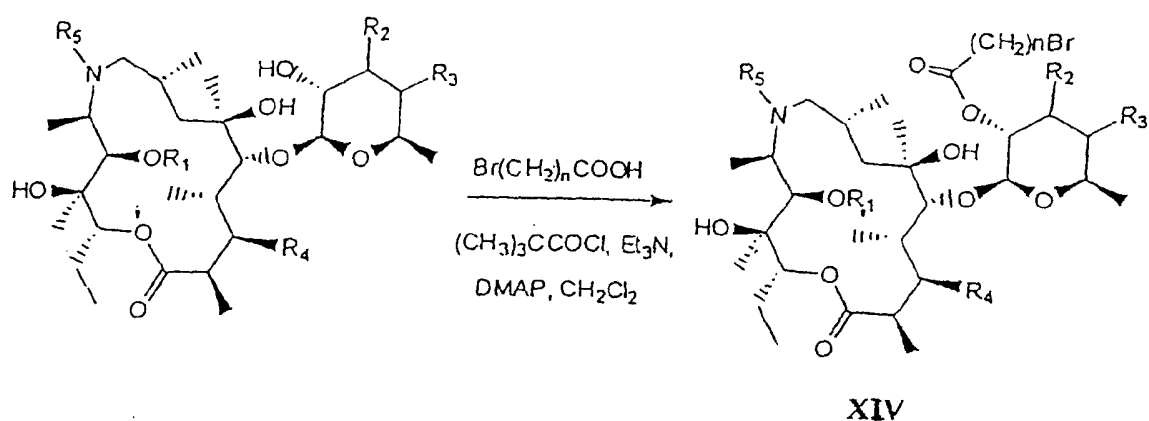
Zlúčenina predstavovaná všeobecným vzorcom I môže byť pripravená z karboxylových kyselín steroidných podjednotiek reprezentovaných steroidmi podľa všeobecných vzorcov VIII až XI a XIII, ktoré sú pripravované postupom opísaným v literatúre (Suzuki, T. *a kol.*, *Chem Soc., Perkin Trans.* **1** 1998, 3 831 až 3 836), (McLean, H. M. *a kol.*, *J. Pharm. Sci.* 1994, **83**, 476 až 480), (Little, R. J. *a kol.*, *Pharm. Res.* 1999, **16**, 961 až 967), (Kertesz D. J. *a kol.*, *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 2315 až 2328), (Bodor N. S. US patent 4 710 495, 1987), kde je na tvorbu amidovej väzby použitá aktivácia karboxydiimidom a benzotriazolom (HOBT) v bezvodnom dichlórmetáne v prítomnosti bázy ako je trietylamín pri laboratórnej teplote pod argónom (Schéma 1)

Schéma 1



Ak je väzba makrolidových podjednotiek na steroidné podjednotky uskutočnená pomocou esterovej väzby, prebieha syntéza cez makrolidový medziprodukt XIV.

Schéma 2

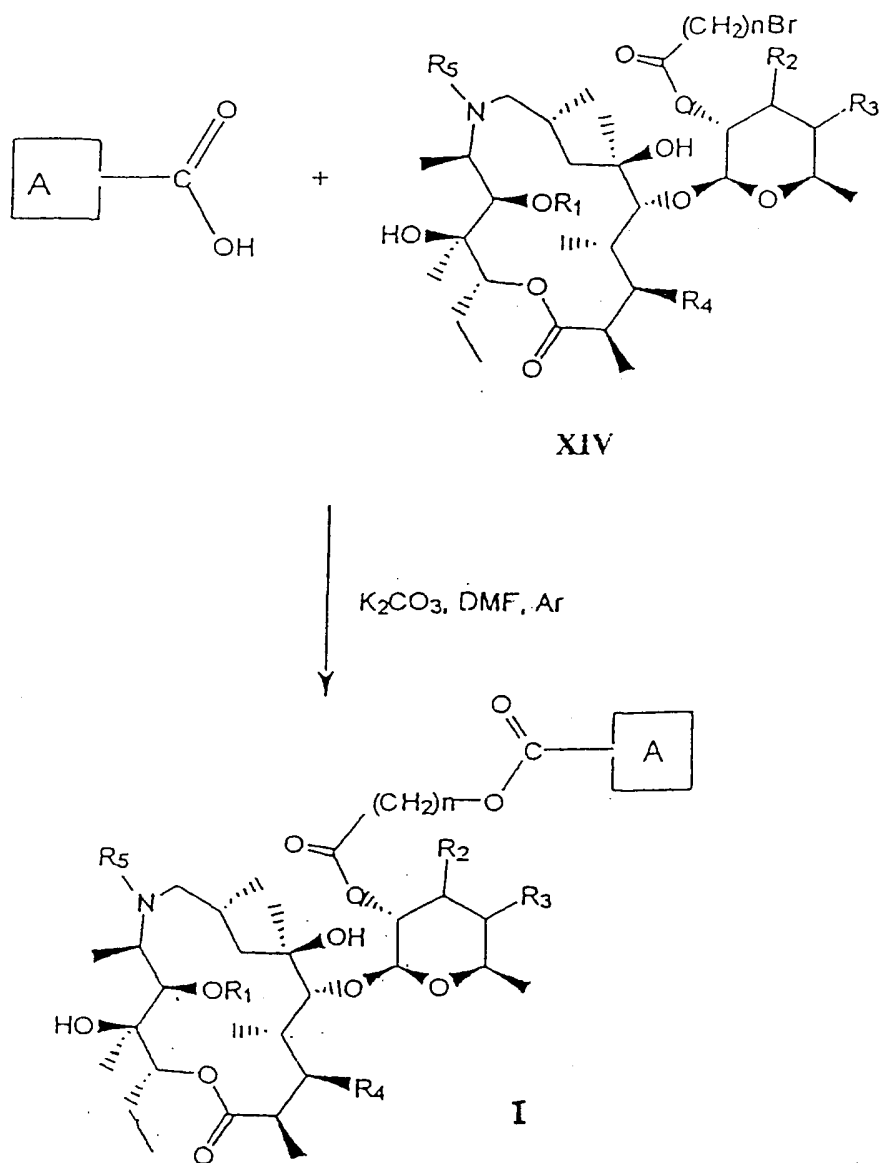


Esterifikácia makrolidu v pozícii 2' sa môže uskutočniť reakciou s kyselinou substituovanou halogénom v bezvodnom dichlórmetáne v prítomnosti chloridu kyseliny pivalovej, trietylamínu a dimetylaminopyridínu (DMAP), čím dôjde k tvorbe medziproduktu XIV potrebného na spojenie s karboxylovými kyselinami podjednotky A (Schéma 2).

Tento medziprodukt môže ďalej reagovať s karboxylovou funkčnou skupinou podjednotky A v prípade steroidnej podjednotky ako je podjednotka reprezentovaná steroidmi predstavovanými všeobecnými vzorcami VIII až XI a XIII.

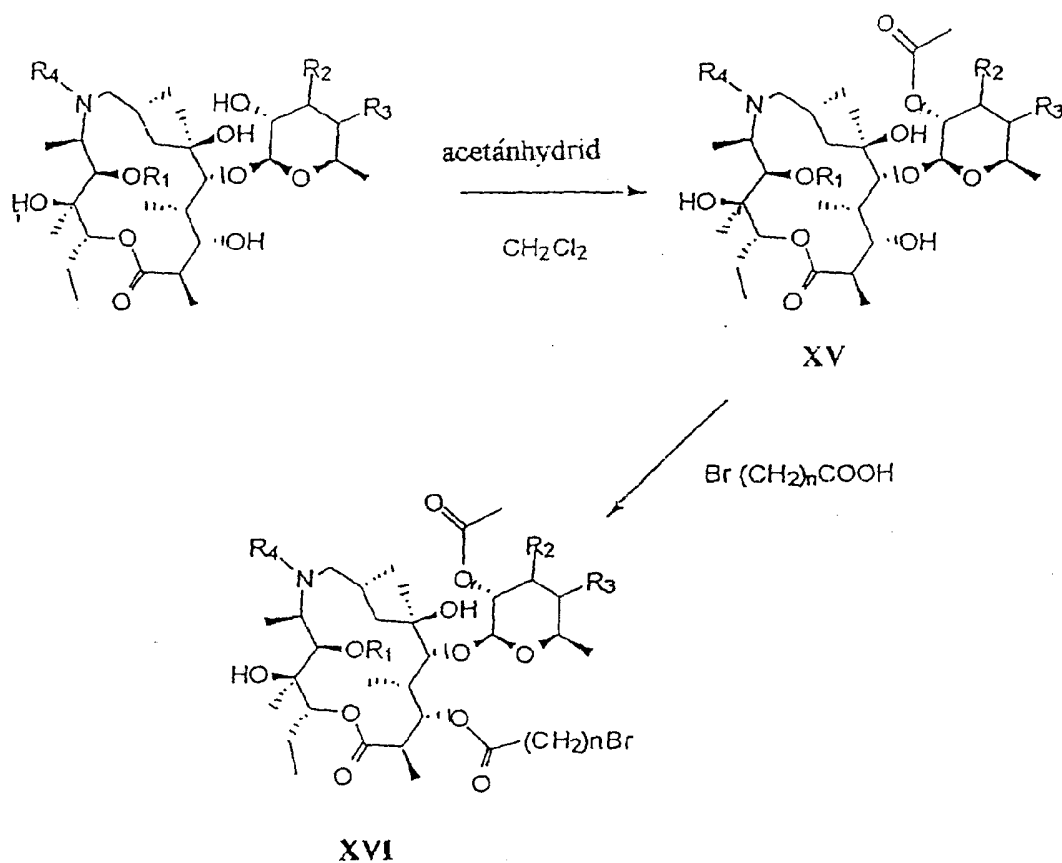
Reakcia prebieha v bezvodnom DMF za prítomnosti bázy ako je uhličitan draselný (K_2CO_3) pod argónom. Výsledkom reakcie je vznik draselnej soli kyseliny, ktorá pri reakcii s makrolidovým medziproduktom tvorí zlúčeninu I podľa predmetného vynálezu (Schéma 3).

Schéma 3



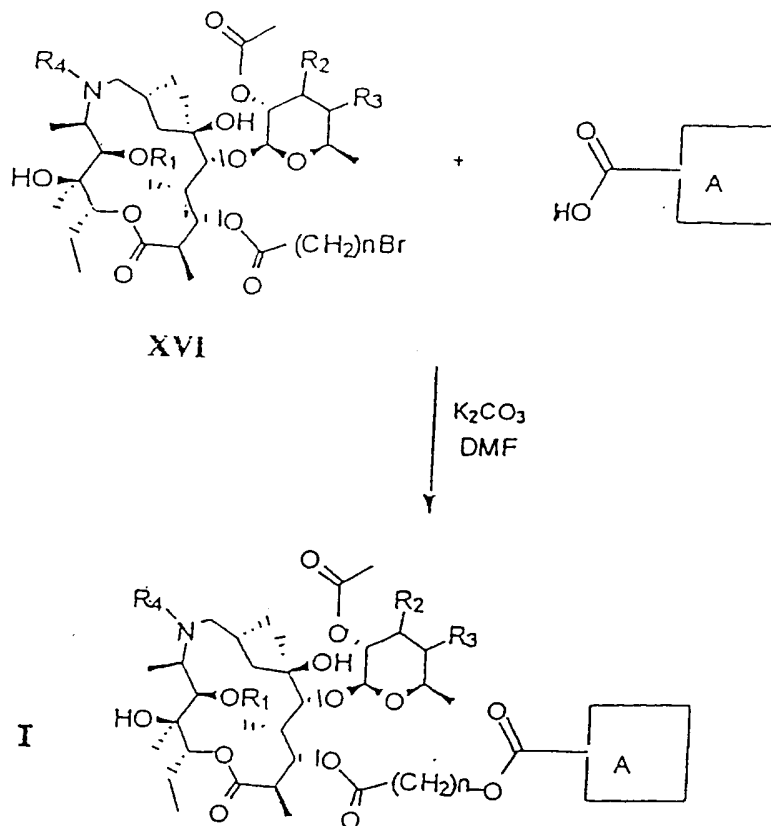
Ak je makrolidovou podjednotkou III (makrolid bez kladinózy v pozícii 3), je tak isto možné uskutočniť spojenie s protizápalovou podjednotkou A pomocou esterovej väzby, kedy je nevyhnutná príprava medziproduktu XV a XVI (Schéma 4).

Schéma 4



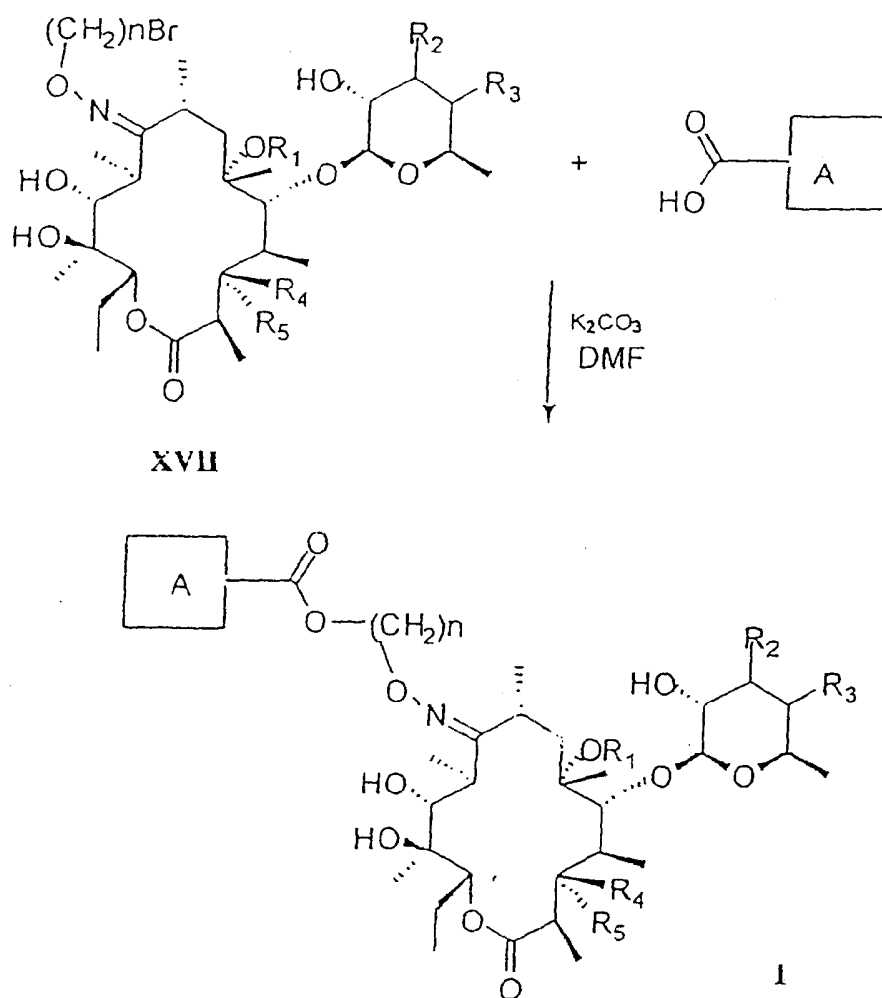
K esterifikácii karboxylovou skupinou podjednotky A prichádza selektívne vzhľadom ku chránenej 2' hydroxylovej skupine makrolidu XVI, ktorá je tak isto reaktívna.

Schéma 5



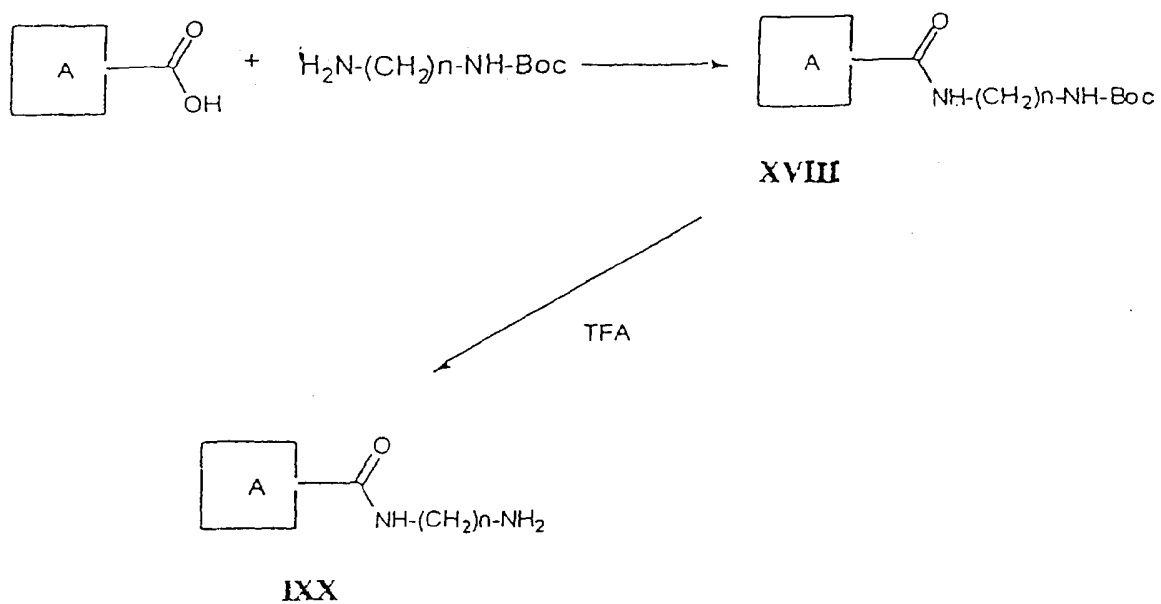
Syntéza zlúčeniny všeobecného vzorca I z makrolidovej podjednotky označenej ako II je uskutočňovaná z medziproduktu, ktorého syntéza je opísaná v Agouridas C., *J. Med. Chem.* 1998, **41**, 4 080 až 4 100, a to spôsobom a použitím činidiel, ktoré sú opísané v publikácii. Zo spomenutého medziproduktu XVII sa reakciou s protizápalovou podjednotkou A nesúcou karboxylovú funkčnú skupinu a za pomoci uhličitanu draselného v bezvodnom DMF pri laboratórnej teplote syntetizuje zlúčenina všeobecného vzorca I (Schéma 6).

Schéma 6



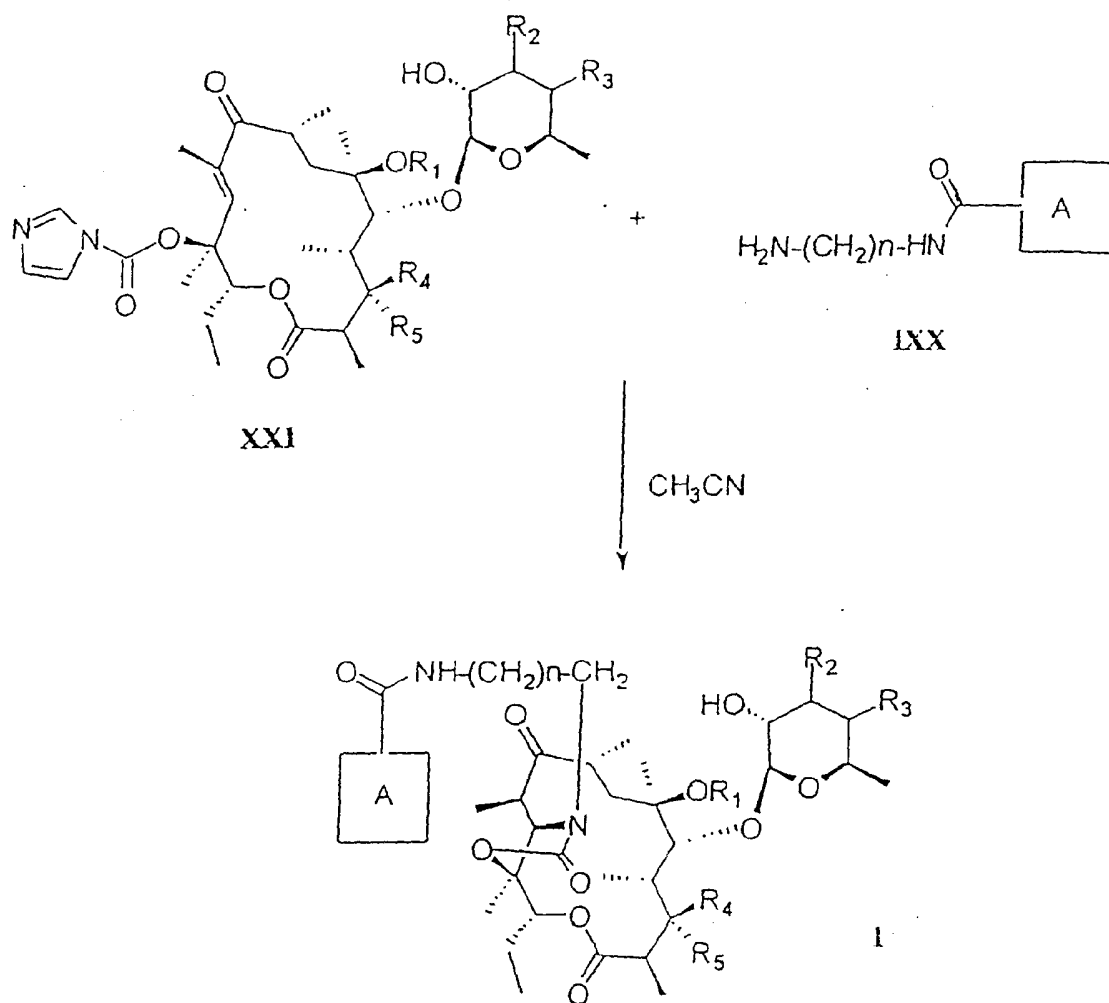
Zlúčeniny predstavované všeobecným vzorcom I obsahujúce zlúčeninu IV ako makrolidovú jednotku sú syntetizované spojením modifikovanej protizápalovej jednotky IXX s makrolidom IV, ktorý sa pripraví už spomenutým postupom (Agouridas C., *J. Med. Chem.* 1998, **41**, 4 080 až 4 100). Protizápalový medziprodukt IXX sa pripraví z kyseliny protizápalovej zlúčeniny a zo zodpovedajúceho chráneného diamínu (Boc-ochrana len z jednej strany) za prítomnosti hydroxybenzotriazolu a EDC vo vhodnom rozpúšťadle, výhodnejšie dichlórmetáne alebo DMF. Po získaní príslušného amidu XVIII sa uskutoční odblokovanie koncovej aminoskupiny pomocou TFA v dichlórmetáne pri laboratórnej teplote (Schéma 7).

Schéma 7



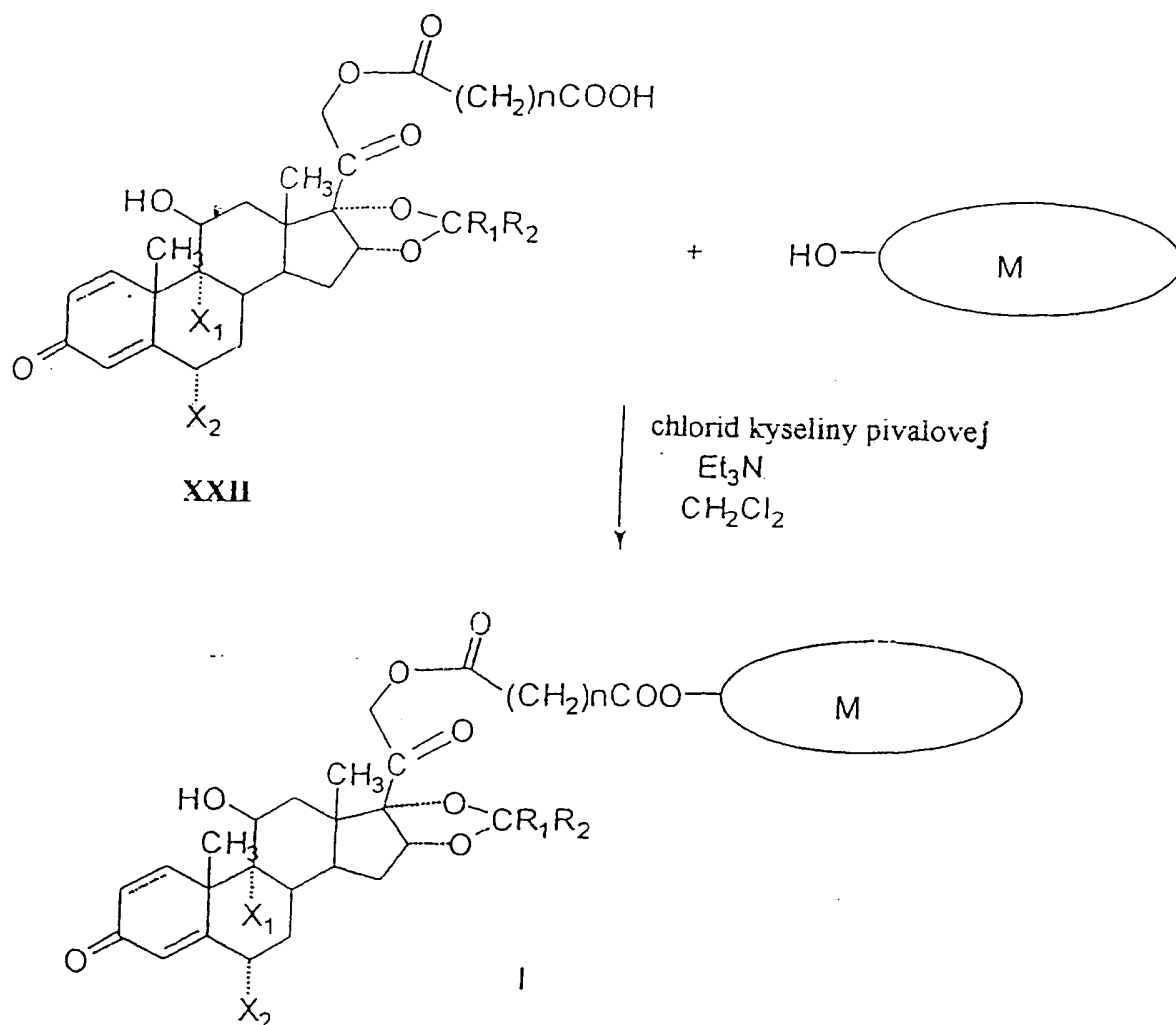
Medziprodukt získaný podľa Schémy 7 sa podrobí reakcii v acetonitrile pod dusíkom s makrolidovou podjednotkou XXI, ktorá je aktivovaná karboxydiimidom a obsahuje chránené hydroxylové skupiny na pozíciách 2'4" (Schéma 8).

Schéma 8



Ak je steroidná podjednotka rovnaká ako je to v prípade steroidu podľa všeobecného vzorca XII, kde všetky skupiny a radikály znamenajú to, čo je opísané vo vyššie uvedených definíciách, potom je reakcia, ktorá spojuje steroid a makrolidovú skupinu uskutočnená pomocou esterifikácie medziproduktu XXII získaného podľa literatúry (HU 55 409) a hydroxylovej skupiny makrolidu (Schéma 9).

Schéma 9



Ďalší predmet predkladaného vynálezu sa vzťahuje na použitie zlúčenín predstavovaných všeobecným vzorcom I ako protizápalových činidiel, činidiel proti anafylaktickému šoku a imunomodulačných činidiel, ktoré sa môžu podľa miesta zápalu podávať rôznymi spôsobmi ako napr. perkutánne, orálne, bukalne, rektálne, parenterálne alebo pomocou inhalácie pre prípad potreby lokálnej aplikácie v dýchacom trakte.

Ďalší predmet predkladaného vynálezu sa vzťahuje na prípravu farmaceutických prípravkov týchto zlúčenín s cieľom dosiahnuť optimálnu biodostupnosť aktívnej zlúčeniny I. Pre perkutánne podávanie sa môže zlúčenina I pripraviť vo forme masti alebo krému, gélu alebo mlieka. Masti, krémy a gély môžu byť pripravené použitím vody alebo na olejovej báze pri súčasnom pridaní vhodného emulgátora alebo v prípade prípravy gélu gélového činidla. Príprava je významná najmä pri dýchacích inhaláciách, kedy môže byť zlúčenina I vo forme

tlakového aerosólu. Pre všetky formy aerosólových prípravkov sa odporúča zlúčeninu I, ktorá bola predtým už homogenizovaná v laktóze, glukóze, vyšších mastných kyselinách, sodnej soli dioktylsulfojantárovej kyseliny alebo najvýhodnejšie v karboxymetylcelulóze, mikronizovať. Cieľom tohto kroku je dosiahnuť u väčšiny častíc veľkosť 5 µm. Pre inhalačné prípravky sa môže aerosól zmiešať so stlačeným plynom, ktorý slúži ako aktívna látka vo forme rozprašovača.

Zlúčenina I určená na aplikáciu formou inhalácie môže byť aplikovaná vo forme suchého prášku s mikročasticami.

Zlúčenina môže byť začlenená tiež do prípravku na liečbu Crohnovej choroby, kedy sa môže podávať orálne alebo rektálne. Prípravok pre orálne podávanie musí byť pripravený tak, aby sa umožnila biodostupnosť zlúčeniny v zápalovej časti čreva. To sa môže dosiahnuť rôznymi kombináciami pomaly sa uvoľňujúcich prípravkov. Zlúčenina I môže byť tiež použitá pri liečbe Crohnovej choroby a zápalových ochorení čriev a to vtedy, ak sa zlúčenina aplikuje vo forme klystíru, ktorý obsahuje vhodný prostriedok.

Príslušné preparáty zlúčenín, ktoré sú predmetom predkladaného vynálezu, sa môžu použiť pri prevencii alebo pri liečbe rôznych ochorení a patologických zápalových stavov ku ktorým patrí astma, chronická obštrukčná pľúcna choroba, zápalové ochorenia nosu ako je alergická rinitída, nosné polypy, ochorenie čriev ako je Crohnova choroba, kolitída, zápal čriev, ulcerózna kolitída, dermatologické zápaly ako ekzém, psoriáza, alergická dermatitída, neurodermatitída, pruritus, konjunktivitída a reumatoidná artritída.

Terapeutický účinok zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa zistil v nasledujúcich *in vitro* a *in vivo* experimentoch.

Stanovenie väzby na ľudský glukokortikoidový receptor

Gén pre alfa izoformu ľudského glukokortikoidového receptora bol klonovaný pomocou reverznej polymerázovej reťazovej reakcie. Celková RNA bola izolovaná z ľudských lymfocytov periférnej krvi podľa návodu výrobcu (Qiagen), bola prepísaná do cDNA pomocou AMV reverznej transkriptázy (Roche) a gén bol namnožený pomocou špecifických primérov

1) 5'ATATGGATCCCCTGATGGACTCCAAAGAATCATTA ACTCC3'

2) 5'ATA TCTCGAGGGCAGTCACITTTTGATGAAACAGAAG3'

Získaný reakčný produkt bol klonovaný do XhoI/BamHI miesta plazmidu Bluescript KS (Stratagene), sa podrobil sekvenovaniu dideoxyfluorescenčným postupom priméromi M13 a

M13rev (Mycrosynth) a potom sa klonoval do XhoI/BamHI miesta pcDNA3.1 hygro(+)plazmidu (Invitrogen). Do doštičky s 12 jamkami (Falcon) sa umiestnilo 1×10^5 buniek COS-1 v DMEM médiu (Life Technologies) s 10% FBS (Biowhitaker). Kultivácia prebiehala pri 37 °C v atmosfére s 5% CO₂ do 70% konfluencie. Potom sa médium odobralo a do každej jamky sa pridal 1 µg DNA, 7 µl činidla PLUS a 2 µl Lipofectaminu (Life Technologies) v 500 µl DMEM. Bunky boli inkubované pri teplote 37 °C v atmosfére s 5% CO₂ a po 5 hod. sa pridal rovnaký objem 20% FBS/DMEM. Po 24 hod. sa médium celkom vymenilo. 48 hod. po transfekcii sa pridali testované zlúčeniny rôznych koncentrácií a 24 nM [³H] dexamethason (Pharmacia) v DMEM médiu. Bunky sa inkubovali 90 min. pri teplote 37 °C v atmosfére s 5% CO₂, potom sa tri razy premyli PBS pufrom (Sigma), ochladili na teplotu 4 °C (pH=7,4) a nakoniec sa lyzovali v TRIS pufre (pH=8,0) (Sigma) s 0,2 % SDS (Sigma). Po pridaní scintilačnej kvapaliny UltimaGold XR (Packard) bola v β-scintilačnom počítačom zariadení Tricarb (Packard) zmeraná zvyšková rádioaktivita. Zlúčeniny **9**, **10** a **27** boli schopné súťažiť s rádioaktívnym dexametazonom o väzobné miesto na glukokortikoidovom receptore.

Stanovenie začlenenia steroidov do buniek

CHO a COS-1 bunky boli kultivované v bankách s plochou 75 cm² v médiu Hamm F 12 (Life Technologies) s 10 % FBS (CHO) alebo v médiu DMEM s 10 % FBS (COS-1) do fázy konfluencie. K bunkám bola pridaná rádioaktívna zlúčenina **10** koncentrácie 1 µM s celkovou aktivitou 2 µCi. Inkubácia prebiehala 90 min. pri teplote 37 °C v atmosfére s 5% CO₂. Bunkový supernatant sa oddelil, bunky sa lyzovali a potom sa zistila rádioaktivita v bunkovom lyzáte aj v supernatante. Zlúčenina **10** bola schopná hromadiť sa vo vyššej koncentrácii v bunkách než v supernatante.

Stanovenie inhibície proliferácie myšieho hybridómu 13 T-buniek ako výsledku indukcie apoptózy

V doštičke s 96 jamkami sa uskutočnilo trojnásobné riedenie testovaného steroidu v RPMI médiu (Imunološki zavod) s 10% PBS. K roztokom zlúčenín sa do každej jamky pridal 20 000 buniek a inkubácia prebiehala cez noc pri teplote 37 °C a v atmosfére s 5% CO₂. Potom sa pridala aktivita [³H] tymidínu (Pharmacia) 1 µCi a inkubácia prebiehala ďalšie 3 hodiny. Potom sa bunky pomocou vývevy cez GF/C filter (Packard) oddelili od supernatantu. Do každej jamky sa pridal 30 µl scintilačnej kvapaliny Microscint O (Packard) a na p-scintilačnom

počítacom zariadení (Packard) bola zameraná zakomponovaná rádioaktivita. Špecifickosť indukcie apoptózy glukokortikoidy sa preukázala antagonizáciou inhibície proliferácie pomocou mifepristonu (Sigma). Zlúčeniny 8, 9, 10 a 27 vykazovali inhibíciu proliferácie bunkového hybridómu 13.

Stanovenie inhibície produkcie interleukínu-2

Na doštičke s 96 jamkami (Nunc) sa do každej jamky nanieslo 15 ng protilátok 2C11 (Pharmingen) a doštička sa uložila cez noc pri teplote 4 °C, aby nastala adsorpcia protilátok v PBS pufré (pH=7,4). PBS sa odstránil, doštička sa premyla RPMI médiom, potom sa do každej jamky pridalo 50 000 buniek a inkubácia prebiehala v médiu s a bez riedenia testovaných zlúčenín. Koncentrácia IL-2 v supernatante sa merala pomocou ELISA špecifickej pre myši IL-2 (R&D Systems).

Zlúčeniny 9, 10 a 27 vykazujú inhibíciu produkcie interleukínu-2 indukovanou stimuláciou cez CD3 receptor.

Tabuľka 2

Zlúčenina	Väzba na glukokortikoidový receptor	Indukcia apoptózy buniek H13	Inhibícia syntézy IL-2
5	NS	-	-
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	NS	-	-
27	+	+	+
dexametazón	+	+	+

NS - nebolo stanovené

Model opuchu ucha indukovaného krotónovým olejom

Samce krysy Sprague Dawley hmotnosti 200 až 250 g sa náhodne rozdelili do skupín, označili sa a pomocou digitálneho meradla sa im odmerala východzia hrúbka ucha. Kontrolnej skupine sa do ucha aplikovalo 50 μ l rozpúšťadla (acetón, Kemika). Rovnakým spôsobom sa tiež aplikovala testovaná zlúčenina v dávke 1 mg/ucho alebo štandard (1 mg/ucho dexametazónu, Krka) rozpustený v acetóne. Po tridsiatich minútach sa 20% krotónovým olejom (Sigma) indukoval opuch ucha. Maximálna intenzita zápalu sa dosiahla 5 hod. po aplikácii krotónového oleja. Percento inhibície opuchu ucha sa stanovilo porovnaním uší liečených zvierat a kontrolnej skupiny. Pri tomto modeli bola testovaná zlúčenina **10**, ktorá vykazovala podobnú aktivitu ako testovaný štandard.

Model pľúcnej eozinofilie u myši

Samce myši Balb/C hmotnosti 20 až 25 g sa náhodne rozdelili do skupín. Aplikáciou injekcie ovalbumínu (OVA, Sigma) i.p. v deň 0 a potom 14. deň u nich bola vyvolaná senzitivita. Dvadsiaty deň boli myši podrobené provokačnému testu prostredníctvom i.n. aplikácie OVA (pozitívna kontrola alebo testované skupiny) alebo PBS (negatívna kontrola). 48 hod. po i.n. aplikácii OVA pri anestézii sa zvieratám pomocou 1 ml PBS uskutočnil výplach pľúc. Bunky boli separované na cytocentrifúge Cytospin 3 (Shandon). Bunky boli fixované v Diff-Quick (Dade) a na základe počítania aspoň 100 buniek sa stanovilo percento eozinofilov.

Ako štandardné látky pre negatívnu a pozitívnu kontrolu sa použili fluticason a beclometazon.

Zlúčeniny sa podávali denne i.n. alebo i.p. v rôznych dávkach a to 2 dni pred provokačným testom a až po ukončenie testu.

Zlúčeniny **8**, **9** a **10** pri porovnaní s pozitívnou kontrolou štatisticky významne (t-test, $p < 0,05$) znižovali počet eozinofilov vo výplachu pľúc.

Vplyv zlúčenín na hmotnosť brzlíka

Samce krysy Sprague Dawley hmotnosti 200 g sa náhodne rozdelili do skupín po 6 zvieratách. Zvieratám v anestézii boli implantované s.c. do chrbta sterilné odvážené guľôčky filtračného papiera. Guľôčky pri kontrolnej skupine boli impregnované acetónom, pokým pri testovaných skupinách boli impregnované buď štandardom (prednisolon, Sigma) alebo

testovanou zlúčeninou **10**. Po 7 dňoch boli zvieratá uspané a odobral sa im a odvážil brzlík. Systemické účinky sa určili porovnaním hmotnosti brzlíka testovanej a kontrolnej skupiny.

Štandard pri porovnaní s kontrolou štatisticky významne znižoval hmotnosť brzlíka, pričom zlúčenina **10** nemala na hmotnosť brzlíka žiadny vplyv.

Priklady uskutočnenia vynálezu

Predmetný vynález je doložený nasledovnými príkladmi, ktoré však nie sú v žiadnom smere limitujúce.

Príklad 1 Medziprodukt **XX**, kde R_4 reprezentuje kladinosovú skupinu (9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycín A)

Do roztoku 9-deoxo-9a-aza-9a-(β -kyanoetyl)-9a-homoerytromycínu A (3 g; 3,8 mmol) v etanole (100 ml) sa pridalo 500 mg PtO_2 . Reakcia prebiehala v autokláve 2 dni pri tlaku 40 bar. Potom sa reakčná zmes prefiltrovala a etanol sa odparil na rotačnej odparke. Zvyšok sa prečistil na kolóne silikágelu (eluent: $CH_3OH:CH_2Cl_2:NH_4OH = 50:30:2$). Získalo sa 700 mg čistého produktu. MS(ES^+): 793 (MH^+)

Medziprodukt **XX**, kde R_4 reprezentuje hydroxylovú skupinu

Medziprodukt **XX** sa pripravil spôsobom opísaným v príklade 1 z 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(β -kyanoetyl)-9a-homoerytromycínu A (3,5 g; 5,55 mmol). Získalo sa 985 mg produktu. MS(ES^+): 635 (MH^+).

Príklad 2 Medziprodukt **XIV**, kde R_4 reprezentuje kladinosovú skupinu

Do roztoku kyseliny 5-brómvalérovej (1,282 g; 7,07 mmol) v bezvodnom CH_2Cl_2 (10 ml) sa pridali 1 ml (7,23 mmol) trietylamínu, 868 mg (7,10 mmol) 4-dimetylamínopyridínu a 0,940 ml (7,63 mmol) chloridu kyseliny pivalovej. Roztok sa miešal 2 hod. pri laboratórnej teplote pri prietoku argónu a potom sa pridali 2 g (2,67 mmol) azitromycínu v 10 ml bezvodného CH_2Cl_2 . Reakčná zmes sa miešala tri dni pri laboratórnej teplote. Potom sa do reakčnej zmesi pridalo 60 ml nasýteného roztoku $NaHCO_3$ a vytvorené vrstvy boli separované. Vodná vrstva sa ešte dva razy extrahovala 40 ml CH_2Cl_2 . Spojené organické extrakty sa

premyli nasýteným roztokom NaCl, vysušené cez K_2CO_3 a odparené na rotačnej odparke. Získaný olejový produkt sa prečistil na kolóne silikágelu (eluent: $CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH=90:9:1,5$). Získalo sa 511 mg čistého produktu. MS(ES^+): 912 (MH^+).

Medziprodukty **XIV** a **XVI** sa pripravili postupom opísaným v príklade 2.

Medziprodukt **XIV**, kde R_1 reprezentuje hydroxylovú skupinu

Medziprodukt **XIV** sa pripravil z 3-dekladinosyl-azitromycínu (1 g; 1,71 mmol) a z kyseliny 5-brómvalérovej (929 mg; 5,13 mmol). Získalo sa 400 mg produktu. MS(ES^+): 754 (MH^+).

Medziprodukt **XVI**

Medziprodukt **XVI** sa pripravil z 2'-acetyl-3-dekladinosyl-azitromycínu (1,1 g; 1,70 mmol) a kyseliny 5-brómvalérovej (921 mg; 5,09 mmol). Získalo sa 329 mg produktu. MS(ES^+): 795 (MH^+).

Príklad 3

Zlúčenina 1

K suspenzii 9α -chlór- 6α -fluór- 11β , 17α -dihydroxy- 16α -metyl-3-oxoandrosta- $1,4$ -dien- 17β -karboxylovej kyseliny (100 mg; 0,29 mmol) v bezvodnom CH_2Cl_2 (5 ml) chladenej pod argónom na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$ sa pridalo 0,380 ml (2,73 mmol) trietylamínu, 80 mg (0,59 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, 230 mg (0,29 mmol) 9-deoxo- 9α -aza- 9α -(γ -aminopropyl)- 9α -homoerytromycínu A a 235 mg (1,23 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etyl-karbodiimidu. Reakčná zmes sa miešala 24 hod. pri laboratórnej teplote pri prietoku argónu. Potom sa reakčná zmes odparila na rotačnej odparke na menší objem a bola prečistená na kolóne silikágelu (eluent: $CHCl_3:CH_3OH:NH_4OH = 6:1:0,1$). Získalo sa 224 mg bielych kryštálov (Tabuľka 1).

Zlúčeniny **2** až **12** boli pripravené z 9-deoxo- 9α -aza- 9α -(γ -aminopropyl)- 9α -homoerytromycínu A a z príslušných steroidných kyselín spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 3. Zlúčeniny sú uvedené v Tabuľke 1.

Zlúčenina 2

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (230 mg; 0,29 mmol) a 11 β ,17 α -dihydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (100 mg; 0,29 mmol) sa získali biele kryštály (285 mg).

Zlúčenina 3

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (197 mg; 0,25 mmol) a 11 β -hydroxy-17 α -metoxyandrosta-4-en-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (90 mg; 0,25 mmol) sa získali biele kryštály (115 mg).

Zlúčenina 4

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (174 mg; 0,22 mmol) a 9 α -fluór-11 β -hydroxy-16 α -metyl-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (80 mg; 0,22 mmol) sa získali biele kryštály (224 mg).

Zlúčenina 5

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (230 mg; 0,29 mmol) a 11 β -hydroxyandrosta-4-en-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (96 mg; 0,29 mmol) sa získali biele kryštály (238 mg).

Zlúčenina 6

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (230 mg; 0,29 mmol) a 9 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (106 mg; 0,29 mmol) sa získali biele kryštály (225 mg).

Zlúčenina 7

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (230 mg; 0,29 mmol) a 6 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (110 mg; 0,29 mmol) sa získali biele kryštály (107 mg).

Zlúčenina 8

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (230 mg; 0,29 mmol) a 11 β ,17 α -dihydroxyandrosta-4-en-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (100 mg; 0,29 mmol) sa získali biele kryštály (75 mg).

Zlúčenina 9

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (230 mg; 0,29 mmol) a 6 α ,9 α -difluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (115 mg; 0,29 mmol) sa získali biele kryštály (258 mg).

Zlúčenina 10

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (230 mg; 0,29 mmol) a 9 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (110 mg; 0,29 mmol) sa získali biele kryštály (224 mg).

Zlúčenina 11

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (197 mg; 0,24 mmol) a 9 α -chlór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (96 mg; 0,24 mmol) sa získali biele kryštály (170 mg).

Zlúčenina 12

Reakciou 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (230 mg; 0,29 mmol) a 17 α -hydroxyandrosta-4-en-3,11-dion-17 β -karboxylovej kyseliny (100 mg; 0,29 mmol) sa získali biele kryštály (247 mg).

Príklad 4**Zlúčenina 13**

Zmes 6 α ,9 α -difluór-11 β ,16 α ,17 α -trihydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylová kyselina-16,17-acetonidu (104 mg; 0,24 mmol), diizopropyletylamínu (45 ml, 0,26 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (65 mg; 0,48 mmol), 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (190 mg; 0,24 mmol) a hydrochloridu 1-(3-dimetyl-aminopropyl)-3-etyl-karbodiimidu (184 mg; 0,96 mmol) v bezvodnom DMF (10 ml) sa ohrievala pod refluxom a pri teplote 100 °C sa v argónovej atmosfére miešala. Reakčná zmes sa potom

ochladila a odparila na rotačnej odparke. Zvyšok sa prečistil na kolóne silikágelu (eluent: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH} = 6:1:0,1$). Získalo sa 31 mg čistého produktu (Tabuľka 1).

Zlúčenina 14

Zlúčenina 14 bola pripravená spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 4, a to z 6 α ,9 α -difluór-11 β ,16 α ,17 α -trihydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylová kyselina -16,17-acetonidu (104 mg; 0,24 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (150 mg; 0,24 mmol). Získalo sa 60 mg produktu (Tabuľka 1).

Príklad 5

Zlúčenina 15

K suspenzii 9 α -chlór-6 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (110 mg; 0,27 mmol) v bezvodnom CH_2Cl_2 (5 ml) ochladenej na teplotu 0 °C v prietoku argónu sa pridalo 0,348 ml (2,5 mmol) trietylamínu, 73 mg (0,54 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, 169 mg (0,27 mmol) 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A a 215 mg (1,12 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etyl-karbodiimidu. Zmes sa miešala 24 hod. pri laboratórnej teplote, odparila sa na rotačnej odparke na menší objem a potom bola prečistená na kolóne silikágelu (eluent: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH} = 6:1:0,1$). Získalo sa 235 mg bielych kryštálov (Tabuľka 1).

Zlúčeniny 16 až 19 boli pripravené spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 5 a sú uvedené v Tabuľke 1.

Zlúčenina 16

Reakciou 6 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (90 mg; 0,24 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (150 mg; 0,24 mmol) sa získali biele kryštály (138 mg).

Zlúčenina 17

Reakciou 6 α , 9 α -difluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (94 mg; 0,24 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (150 mg; 0,24 mmol) sa získali biele kryštály (163 mg).

Zlúčenina 18

Reakciou 11 β ,17 α -dihydroxyandrosta-4-en-3-on-17 β -karboxylovej kyseliny (84 mg; 0,24 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (150 mg; 0,24 mmol) sa získali biele kryštály (112 mg).

Zlúčenina 19

Reakciou 9a-fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (110 mg; 0,29 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A (185 mg; 0,29 mmol) sa získali biele kryštály (155 mg).

Príklad 6**Zlúčenina 20**

K suspenzii stereoizomérskej kyseliny (20 *R,S*)-11 β ,17,20-trihydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-21-karboxylovej kyseliny (200 mg; 0,53 mmol) v bezvodnom CH₂Cl₂ (5 ml) pod argónom sa pridalo 0,760 ml trietylamínu, 160 mg (1,2 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, 460 mg (0,58 mmol) 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycínu A a 470 mg (2,45 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etyl-karbodiimidu. Zmes sa miešala 24 hod. pri laboratórnej teplote, potom sa odparila na rotačnej odparke na menší objem a bola prečistená na kolóne silikágelu (eluent: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 6:1:0,1). Získalo sa 405 mg produktu (Tabuľka 1).

Príklad 7**Zlúčenina 21**

Do roztoku 9a-fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (135 mg; 0,35 mmol) v bezvodnom DMF (3 ml) sa pridali uhličitan draselný (49 mg; 0,35 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 °C pri prietoku argónu a potom sa pridala 311 mg (0,39 mmol) medziproduktu XVI v 4 ml bezvodnom DMF. Zmes sa miešala 5 dní pri laboratórnej teplote a potom sa DMF odparil na rotačnej odparke. Zvyšok sa prečistil na kolóne silikágelu (eluent: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 10:1:0,1). Získalo sa 53 mg čistého produktu (Tabuľka 1).

Príklad 8

Zlúčenina 22

Do roztoku 6 α ,9 α -difluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (100 mg; 0,25 mmol) v bezvodnom DMF (3 ml) sa pridal uhličitan draselný (35 mg; 0,25 mmol). Reakčná zmes sa miešala teplote 0 °C pri prietoku argónu a potom sa pridal roztok 252 mg (0,28 mmol) medziproduktu **XIV**, kde R₄ predstavuje kladinózu, v 4 ml bezvodného DMF. Zmes sa miešala 2 dni pri laboratórnej teplote, potom sa DMF odparil na rotačnej odparke a zvyšok sa prečistil na kolóne silikágelu (eluent: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 12:1:0,1). Získalo sa 42 mg čistého produktu (Tabuľka 1).

Zlúčeniny **23** až **24** sa pripravili spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 8 a sú uvedené v Tabuľke 1.

Zlúčenina 23

Reakciou 9 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (99 mg; 0,26 mmol) a 258 mg (0,31 mmol) medziproduktu **XIV**, kde R₄ reprezentuje kladinózu, sa získali biele kryštály (42 mg).

Zlúčenina 24

Reakciou 9 α -chlór-6 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (81 mg; 0,2 mmol) a 222 mg (0,24 mmol) medziproduktu **XIV**, kde R₄ reprezentuje kladinózu, sa získali biele kryštály (54 mg) (Tabuľka 1).

Príklad 9

Zlúčenina 25

Do roztoku 9 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (83 mg; 0,22 mmol) v bezvodnom DMF (3 ml) sa pridal uhličitan draselný (30 mg; 0,22 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 °C pri prietoku argónu a potom sa pridal roztok 182 mg (0,24 mmol) medziproduktu **XIV**, kde R₄ predstavuje hydroxylovú skupinu, v 4 ml bezvodného DMF. Zmes sa miešala 24 hod. pri laboratórnej teplote, potom sa DMF odparil na rotačnej odparke a zvyšok sa prečistil na kolóne silikágelu (eluent: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 10:1:0,1). Získalo sa 57 mg čistého produktu.

Zlúčeniny 26 až 27 boli pripravené spôsobom, ktorý je opísaný v príklade 9 a sú uvedené v Tabuľke I.

Zlúčenina 26

Reakciou 6 α -fluór- β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (85 mg; 0,22 mmol) a 225 mg (0,25 mmol) medziproduktu **XIV**, kde R₄ reprezentuje hydroxylovú skupinu, sa získali biele kryštály (20 mg).

Zlúčenina 27

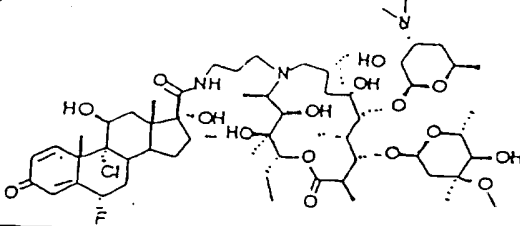
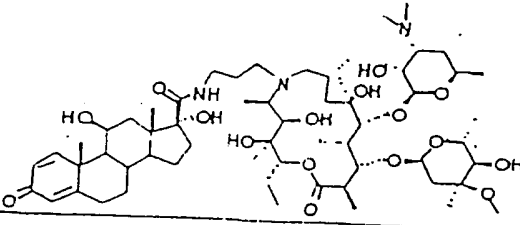
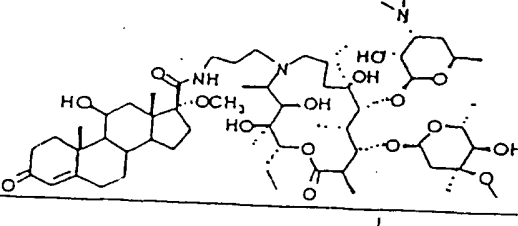
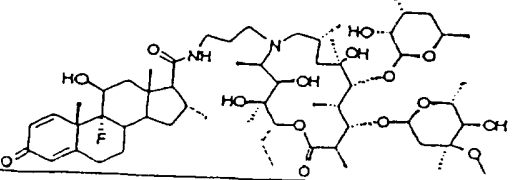
Reakciou 9 α -chlór-6 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (100 mg; 0,24 mmol) a 200 mg (0,26 mmol) medziproduktu **XIV**, kde R₄ reprezentuje hydroxylovú skupinu, sa získali biele kryštály (59 mg).

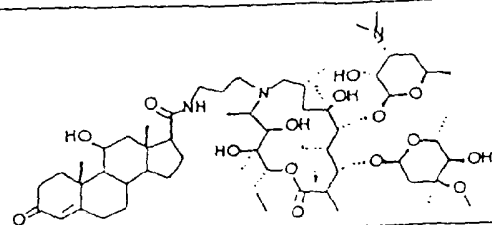
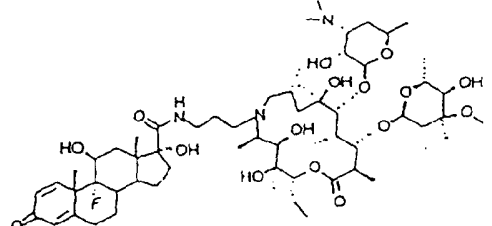
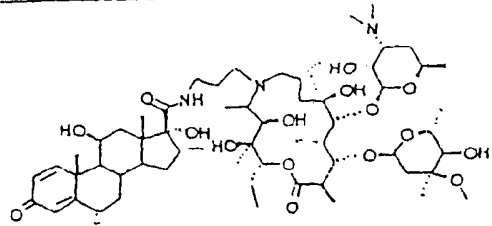
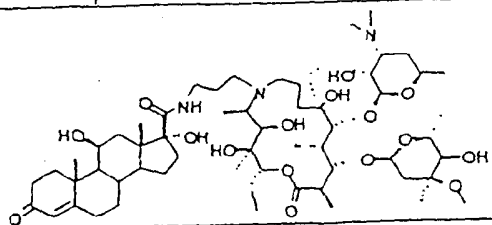
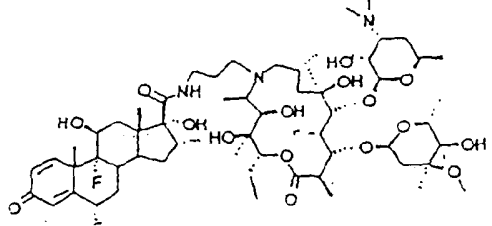
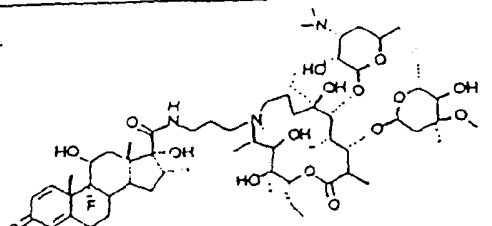
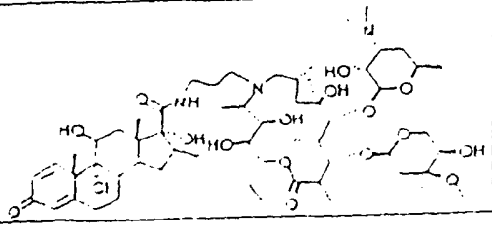
Príklad 10

Zlúčenina 27

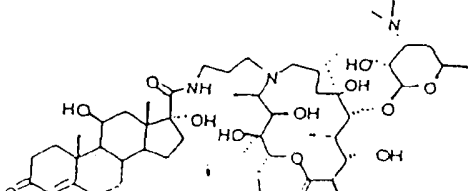
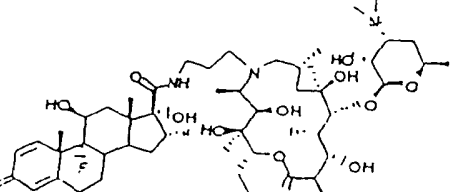
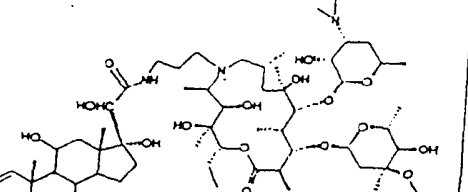
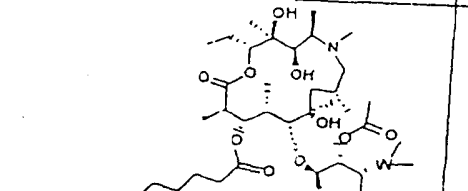
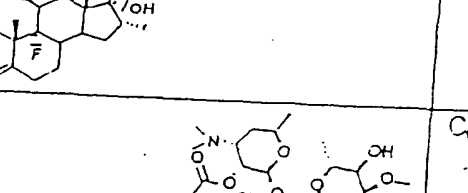
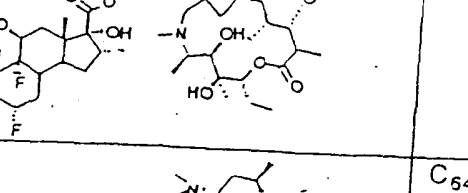
Do roztoku 9 α -fluór-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylovej kyseliny (80 mg; 0,21 mmol) v bezvodnom DMF (3 ml) sa pridal uhličitan draselný (30 mg; 0,21 mmol). Reakčná zmes sa miešala 1 hod. pri laboratórnej teplote pri prietoku argónu a potom sa pridal roztok 163 mg (0,23 mmol) 3-O-dekladinosyl-6-O-metyl-3-oxoerytromycín-9-O-(2-brómetyl)oximu v 3 ml bezvodného DMF. Reakčná zmes sa ohrieva pri teplote 100 °C 4 hod. Potom sa ochladila na laboratórnu teplotu a pridalo sa 40 ml roztoku etylacetátu a vody (1:1). Organická vrstva bola oddelená, premytá vodou a vysušená cez bezvodný uhličitan draselný. Zvyšok sa prečistil na kolóne silikágelu použitím systému rozpúšťadiel chloroform:metanol:amoniak = 10:1:0,1. Získalo sa 160 mg bielych kryštálov (Tabuľka I).

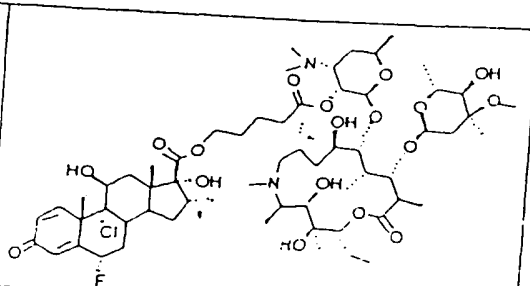
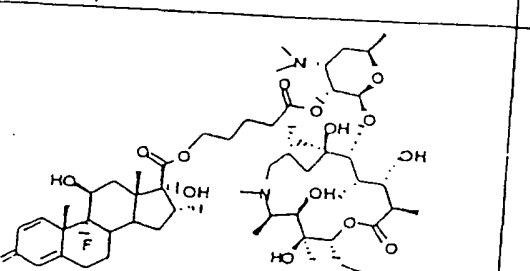
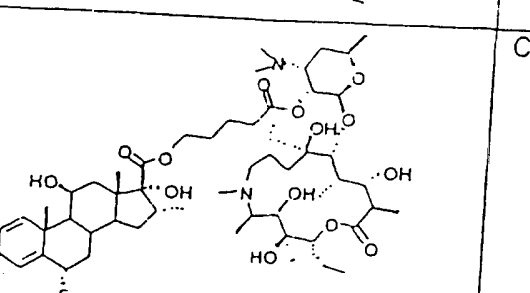
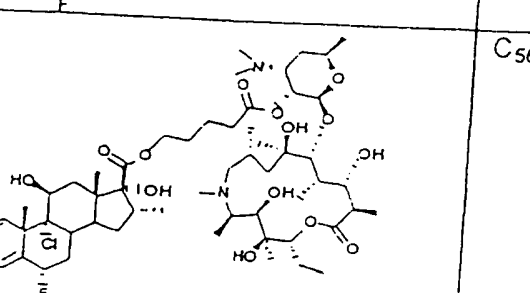
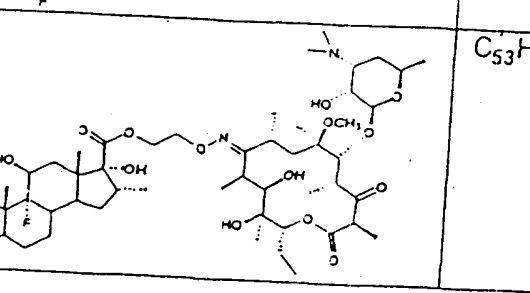
Tabuľka I

Zlúč.	Štruktúra	vzorec molekuly	t.t. (°C)	MH ⁺ (ES ⁺)
1		$C_{61}H_{101}ClFN_3O_{16}$	194-202	1137
2		$C_{60}H_{101}N_3O_{16}$		1121
3		$C_{61}H_{105}N_3O_{16}$		1137
4		$C_{61}H_{102}FN_3O_{15}$		1137

5		$C_{60}H_{103}N_3O_{15}$	-	1106
6		$C_{60}H_{100}FN_3O_{16}$	-	1139
7		$C_{61}H_{102}FN_3O_{16}$	175-178	1153
8		$C_{60}H_{103}N_3O_{16}$	144	1123
9		$C_{61}H_{101}F_2N_3O_{16}$	169	1171
10		$C_{61}H_{102}FN_3O_{16}$	170-175	1153
11		$C_{61}H_{102}ClN_3O_{16}$	-	1169

12		$C_{60}H_{101}N_3O_{16}$	-	1121
13		$C_{63}H_{103}F_2N_3O_{17}$	178	1212
14		$C_{55}H_{89}F_2N_3O_{14}$	-	1055
15		$C_{53}H_{87}ClF_2N_3O_{13}$	130-132	1086
16		$C_{53}H_{88}FN_3O_{13}$	202-204	995
17		$C_{53}H_{87}F_2N_3O_{13}$	182	1013

18		$C_{52}H_{89}N_3O_{13}$	160-161	965
19		$C_{53}H_{88}FN_3O_{13}$	260-265	995
20		$C_{61}H_{103}N_3O_{17}$		1151
21		$C_{58}H_{93}FN_2O_{16}$	174-175	1094
22		$C_{54}H_{104}F_2N_2O_{18}$	159-160	1228
23		$C_{54}H_{105}FN_2O_{18}$	161-168	1210

24		$C_{64}H_{104}ClFN_2O_{18}$	91-99	1244
25		$C_{56}H_{91}FN_2O_{15}$	170	1052
26		$C_{56}H_{91}FN_2O_{15}$	145-151	1052
27		$C_{56}H_{90}ClFN_2O_{15}$	130-132	1086
28		$C_{53}H_{83}FN_2O_{15}$	-	1007

kde

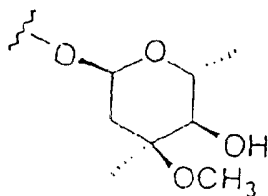
R_1 je vodík alebo metylová skupina.

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

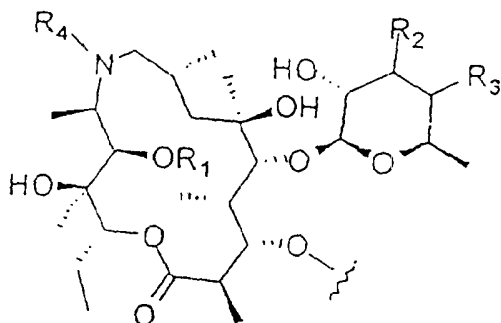
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_3 je potom vodík.

R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



R_4 a R_5 môžu tiež spolu tvoriť karbonylovú skupinu, avšak s podmienkou, že R_1 je potom metylová skupina;



III

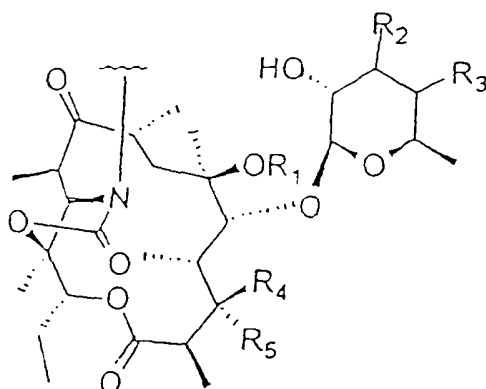
kde

R_1 je vodík alebo metylová skupina,

R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_3 je potom vodík,

R_4 môže byť ľubovoľná alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylová skupina;



IV

kde

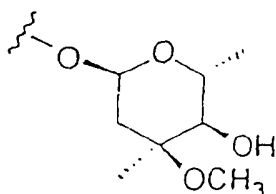
R_1 je vodík alebo metylová skupina,

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

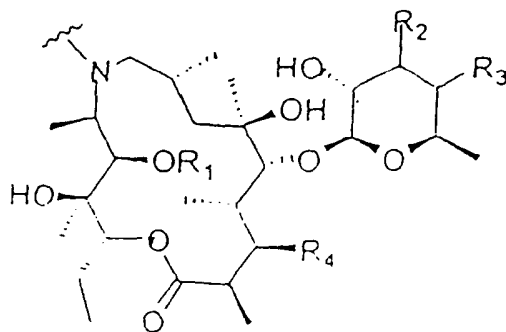
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_3 je potom vodík,

R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



R_4 a R_5 môžu tiež spolu tvoriť karbonylovú skupinu, avšak s podmienkou, že R_1 je potom metylová skupina;



V

kde

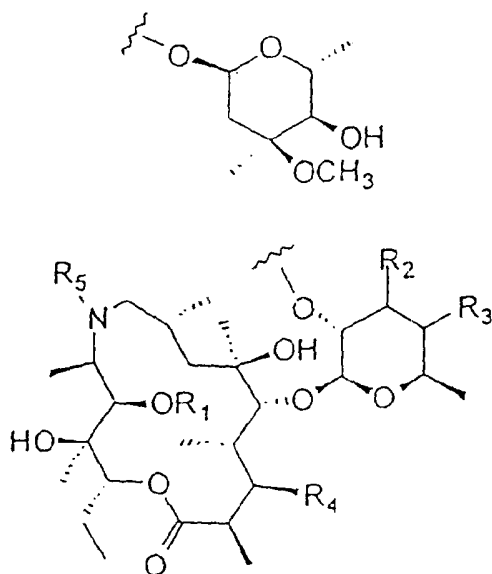
R_1 je vodík alebo metylová skupina,

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_3 je potom vodík.

R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



VI

kde

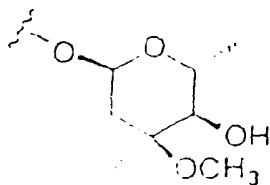
R_1 je vodík alebo metylová skupina,

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

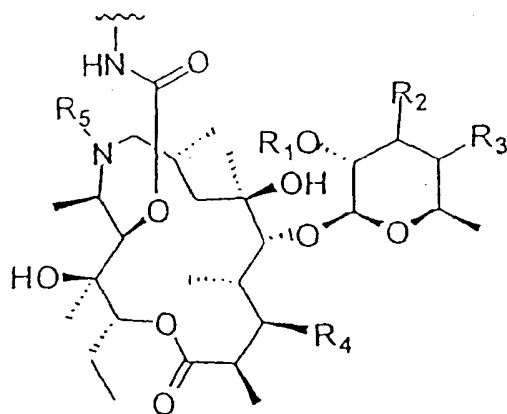
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_3 je potom vodík,

R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



R_5 môže byť ľubovoľná alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylová skupina:



VII

kde

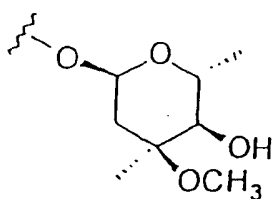
R_1 je vodík alebo acetylová skupina,

R_2 a R_3 sú obidva vodíky alebo spolu tvoria väzbu, alebo

R_2 je aminoskupina reprezentovaná podštruktúrou $-NR'R''$

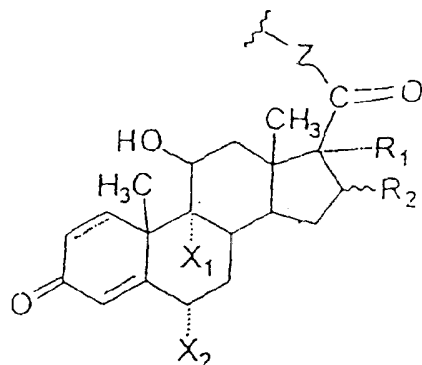
kde R' a R'' môžu byť nezávisle na sebe vodík alebo ľubovoľná alkylová alebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, avšak s podmienkou, že R_3 je potom vodík,

R_4 je hydroxylová alebo kladinosylová skupina reprezentovaná štruktúrou



R_5 môže byť ľubovoľná alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlík, výhodnejšie metylová skupina,

a A predstavuje protizápalovú podjednotku predstavovanú všeobecnými vzorcami VIII, IX, X, XI, XII, XIII



VIII

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu, R_1 je vodík alebo hydroxylová alebo O-acylová alebo O-alkylová skupina,

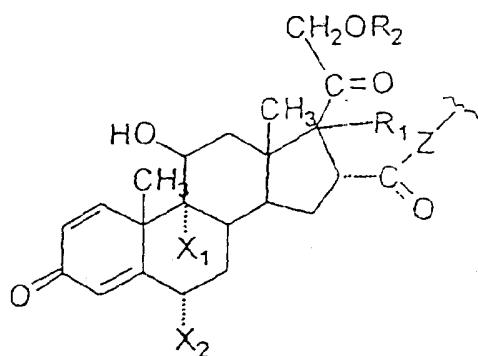
R_2 reprezentuje vodík alebo metylovú skupinu, ktorá môže byť orientovaná v α - alebo β -pozícií,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm,

1,2 pozícia môže byť reprezentovaná dvojitou alebo jednoduchou väzbou uhlík-uhlík;



IX

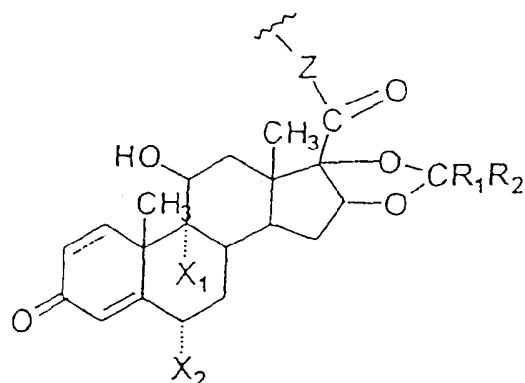
kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu, R_1 je vodík alebo hydroxylová alebo O-acylová alebo O-alkylová skupina,

R_2 reprezentuje vodík alebo acylovú skupinu,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm;



X

alebo jej stereoizomérne formy, kde 1,2-pozícia reprezentuje nasýtenú alebo nenasýtenú dvojitú väzbu, pričom Z reprezentuje kyslík alebo NH. skupinu,

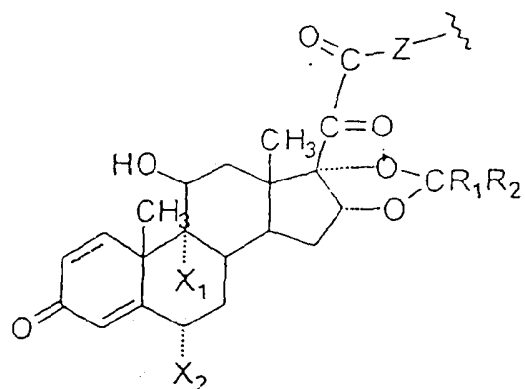
R_1 reprezentuje vodík, lineárny alebo vetvený uhľovodíkový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka,

R_2 reprezentuje vodík, lineárny alebo vetvený uhľovodíkový reťazec s 1 až 10 atómami uhlíka s tým, že R_1 a R_2 nie sú súčasne vodík,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm;



XI

alebo jej stereoizomérne formy, kde 1,2-pozícia reprezentuje nasýtenú alebo nenasýtenú dvojitú väzbu, pričom Z reprezentuje kyslík alebo NH. skupinu,

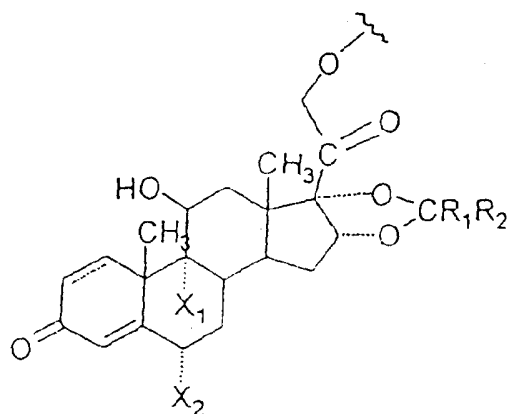
R_1 reprezentuje vodík, lineárny alebo vetvený uhľovodíkový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka.

R_2 reprezentuje vodík, lineárny alebo vetvený uhľovodíkový reťazec s 1 až 10 atómami uhlíka s tým, že R_1 a R_2 nie sú súčasne vodík,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm;



XII

alebo jej stereoizomérne formy, kde 1,2-pozícia reprezentuje nasýtenú alebo nenasýtenú dvojitú väzbu

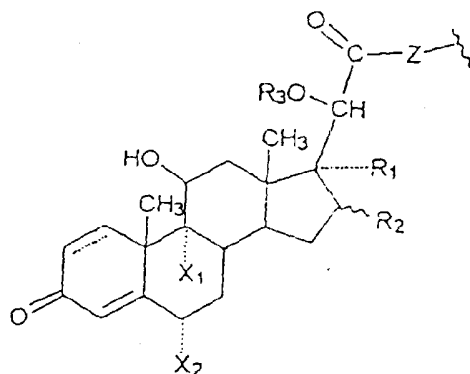
R_1 reprezentuje vodík, lineárny alebo vetvený uhľovodíkový reťazec s 1 až 4 atómami uhlíka,

R_2 reprezentuje vodík, lineárny alebo vetvený uhľovodíkový reťazec s 1 až 10 atómami uhlíka s tým, že R_1 a R_2 nie sú súčasne vodík,

X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm;



XIII

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu, R_1 je vodík alebo hydroxylová skupina s voľným vodíkom alebo hydroxylová skupina alebo O-acylová alebo O-alkylová skupina, R_2 reprezentuje vodík alebo metylovú skupinu, ktorá môže byť orientovaná v α - alebo β -pozícii,

R_3 reprezentuje vodík alebo radikál kyseliny s 1 až 4 atómami uhlíka,

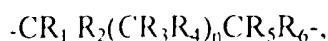
X_1 je vodík alebo halogén,

X_2 je vodík alebo halogén,

pričom halogén znamená fluór, chlór alebo bróm;

1,2 pozícia môže reprezentovať dvojitú alebo jednoduchú väzbu uhlík-uhlík,

a **L** reprezentuje reťazec predstavovaný všeobecným vzorcom



kde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ môžu byť vodík, C_1 až C_4 alkylová skupina, arylová skupina, metoxyskupina, halogén, hydroxyskupina alebo merkaptoskupina, pričom n je 1 až 10 a jedna alebo viacero skupín $-CR_3R_4-$ môžu byť substituované kyslíkom, sírou, aromatickým jadrom alebo aminoskupinou ďalej nesúce vodík alebo C_1 až C_4 alkylovú alebo arylovú skupinu, avšak s podmienkou, že sa aspoň jedna metylénová skupina nachádza na konci pripojenia **L** skupiny.

3. Zlúčenina a soľ podľa nároku 1 a 2 v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je charakterizovaná tým, že makrolidová podjednotka **M** zo štruktúry I je reprezentovaná všeobecným vzorcom II, kde R_1 je metylová skupina,
 R_2 je dimetylamínová skupina,
s podmienkou, že R_3 je potom vodík,
 R_4 je kladinóza,
 R_4 a R_5 môžu spolu tvoriť karbonylovú skupinu,

a steroidná podjednotka štruktúry I je reprezentovaná jednou zo zlúčenín **VIII** až **XI** a **XIII**,

kde **VIII** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je hydroxylová skupina, ktorá môže mať voľný vodík alebo je ďalej alkylovaná alkylovou skupinou R' s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylovou skupinou,

R_2 je vodík alebo metylová skupina,

X_1 je vodík alebo fluór,

X_2 je vodík.

kde **IX** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je vodík,

R_2 je vodík,

X_1 je fluór

X_2 je vodík.

kde **X** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2 pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde **XI** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2 pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde **XIII** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2 pozícia je dvojitá väzba uhlík-uhlík,

R_1 je hydroxylová skupina,

R_2 je vodík alebo metylová skupina v pozícii α - alebo β -, výhodnejšie v α -pozícii,

R_3 je vodík,

X_1 je vodík, fluór alebo chlór,

X_2 je vodík alebo fluór,

kde reťazec **L** je definovaný v nároku 2,

kde R_1 až R_n sú vodík a n je 1 až 10.

4. Zlúčenina a soľ podľa nároku 1 a 2 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná tým, že makrolidová podjednotka **M** zo štruktúry I je reprezentovaná všeobecným vzorcom **III**, kde
- R_1 je vodík,
- R_2 je dimetylamínová skupina,
- s podmienkou, že R_3 je potom vodík.

R_4 je metylová skupina.

a steroidná podjednotka zo štruktúry I je reprezentovaná jednou zo zlúčenín **VIII** až **XI** a **XIII**,

kde **VIII** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je hydroxylová skupina, ktorá môže mať voľný vodík alebo je ďalej alkylovaná alkylovou skupinou R' s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylovou skupinou,

R_2 je vodík alebo metylová skupina,

X_1 je vodík alebo fluór,

X_2 je vodík,

kde **IX** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je vodík,

R_2 je vodík,

X_1 je fluór,

X_2 je vodík,

kde **X** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór.

kde **XI** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde **XIII** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je dvojitá väzba uhlík-uhlík.

R_1 je hydroxylová skupina,

R_2 je vodík alebo metylová skupina v pozícii α - alebo β -, výhodnejšie v α -pozícii,

R_3 je vodík.

X_1 je vodík, fluór alebo chlór,

X_2 je hydrogén alebo fluór,

kde reťazec L je naznačený v nároku 2.

kde R_1 až R_3 sú vodík a n je 1 až 10.

5. Zlúčenina a soľ podľa nároku 1 a 2, vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná tým, že makrolidová podjednotka **M** štruktúry I je reprezentovaná všeobecným vzorcom **IV**, kde R_1 je vodík, R_2 je dimetylamínová skupina, s podmienkou, že R_3 je potom vodík, R_4 a R_5 môžu spolu vytvárať karbonylovú skupinu,

a steroidná podjednotka štruktúry I je reprezentovaná jednou zo zlúčenín **VIII** až **XI** a **XIII**,

kde **VIII** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je hydroxylová skupina, ktorá môže mať voľný vodík alebo je ďalej alkylovaná alkylovou skupinou R' s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylovou skupinou,

R_2 je vodík alebo metylová skupina,

X_1 je vodík alebo fluór,

X_2 je vodík.

kde **IX** je definovaná v nárokoch 1 a 2.

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je vodík,

R_2 je vodík,

X_1 je fluór.

X_2 je vodík.

kde **X** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde **Z** reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde **XI** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde **Z** reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde **XIII** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde **Z** reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je dvojitá väzba uhlík-uhlík,

R_1 je hydroxylová skupina,

R_2 je vodík alebo metylová skupina v pozícii α - alebo β -, výhodnejšie v α -pozícii,

R_3 je vodík.

X_1 je vodík, fluór alebo chlór,

X_2 je vodík alebo fluór,

kde reťazec **L** je definovaný v nároku 2

kde R_1 až R_4 sú vodík a n je 1 až 10.

6. Zlúčenina a soľ podľa nároku 1 a 2, vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná tým, že makrolidová podjednotka **M** zo štruktúry I je reprezentovaná všeobecným vzorcom V, kde R_1 je vodík, R_2 je dimetylamínová skupina, s podmienkou, že R_3 je potom vodík,

R_4 je kladinóza alebo hydroxylová skupina,

a steroidná podjednotka štruktúry I je reprezentovaná jednou zo zlúčenín VIII až XI a XIII,

kde VIII je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je hydroxylová skupina, ktorá môže mať voľný vodík alebo je ďalej alkylovaná alkylovou skupinou R' s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylovou skupinou,

R_2 je vodík alebo metylová skupina,

X_1 je vodík alebo fluór,

X_2 je vodík,

kde IX je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je vodík,

R_2 je vodík,

X_1 je fluór,

X_2 je vodík,

kde X je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde XI je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde XIII je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu.

1,2-pozícia je dvojitá väzba uhlík-uhlík,

R_1 je hydroxylová skupina,

R_2 je vodík alebo metylová skupina v pozícii α - alebo β -, výhodnejšie v α -pozícii,

R_3 je vodík.

X_1 je vodík, fluór alebo chlór,

X_2 je vodík alebo fluór,

kde reťazec L je definovaný v nároku 2,

kde R_1 až R_4 sú vodík a n je 2 až 10.

7. Zlúčenina a soľ podľa nároku 1 a 2, vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná tým, že makrolidová podjednotka **M** štruktúry I je reprezentovaná všeobecným vzorcom VI, kde R_1 je vodík, R_2 je dimetylamínová skupina, s podmienkou, že R_3 je potom vodík, R_4 je kladinóza alebo hydroxylová skupina, R_5 je metylová skupina, a steroidná podjednotka štruktúry I je reprezentovaná jednou zo zlúčenín VIII až XI a XIII,

kde VIII je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je hydroxylová skupina, ktorá môže mať voľný vodík alebo je ďalej alkylovaná alkylovou skupinou R' s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylovou skupinou.

R_2 je vodík alebo metylová skupina,

X_1 je vodík alebo fluór,

X_2 je vodík.

kde IX je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je vodík,

R_2 je vodík.

X_1 je fluór.

X_2 je vodík.

kde **X** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde **Z** reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 j sú metylové skupiny,

X_1 je fluór.

X_2 je fluór.

kde **XI** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde **Z** reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 j sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde **A6** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde **Z** reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je dvojitá väzba uhlík-uhlík,

R_1 je hydroxylová skupina,

R_2 je vodík alebo metylová skupina v pozícii α - alebo β -, výhodnejšie v α -pozícii,

R_3 je vodík,

X_1 je vodík, fluór alebo chlór,

X_2 je vodík alebo fluór,

kde reťazec **L** je definovaný v nároku 2,

kde R_1 až R_4 sú vodík a n je 2 až 10.

8. Zlúčenina a soľ podľa nároku 1a 2 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná tým, že makrolidová podjednotka **M** štruktúry I je reprezentovaná všeobecným vzorcom **VII**, kde
- R_1 je vodík.
- R_2 je dimetylamínová skupina.

s podmienkou, že R_3 je potom vodík,

R_4 je kladinóza alebo hydroxylová skupina,

R_5 je metylová skupina,

a steroidná podjednotka štruktúry I je reprezentovaná jednou z výhodných zlúčenín **VIII** až **XI** a **XIII**,

kde **VIII** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je hydroxylová skupina, ktorá môže mať voľný vodík alebo je ďalej alkylovaná alkylovou skupinou R' s 1 až 4 atómami uhlíka, výhodnejšie metylovou skupinou,

R_2 je vodík alebo metylová skupina,

X_1 je vodík alebo fluór,

X_2 je vodík,

kde **IX** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

R_1 je vodík,

R_2 je vodík,

X_1 je fluór,

X_2 je vodík,

kde **X** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 j sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde **XI** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2-pozícia je nenasýtená,

R_1 a R_2 j sú metylové skupiny,

X_1 je fluór,

X_2 je fluór,

kde **XIII** je definovaná v nárokoch 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík alebo NH skupinu,

1,2 pozícia je dvojitá väzba uhlík-uhlík,

R_1 je hydroxylová skupina

R_2 je vodík alebo metylová skupina v pozícii α - alebo β -, výhodnejšie v α -pozícii,

R_3 je vodík.

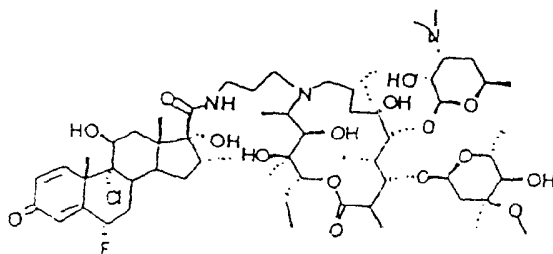
X_1 je vodík, fluór alebo chlór,

X_2 je hydrogén alebo fluór,

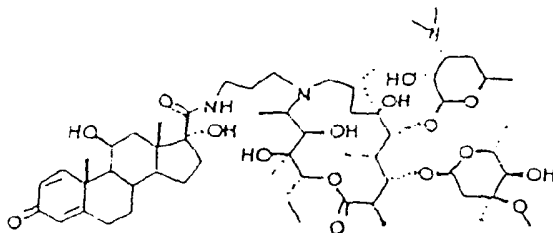
kde reťazec L je definovaný v nároku 2

kde R_1 až R_4 sú vodík a n je 2 až 10.

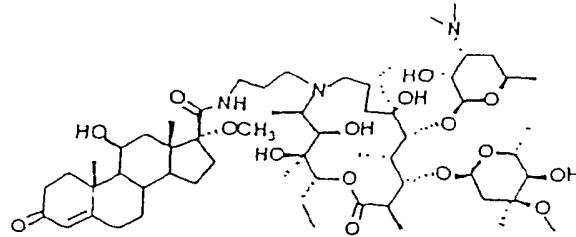
9. Zlúčenina 1 podľa nárokov 1,2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



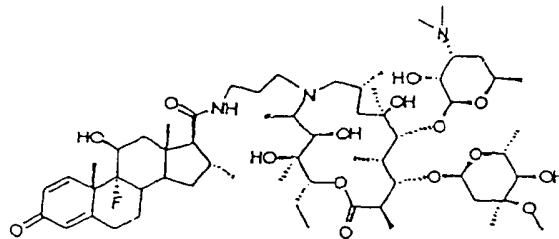
10. Zlúčenina 2 podľa nárokov 1,2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



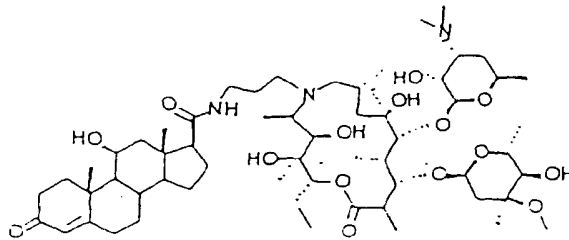
11. Zlúčenina 3 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



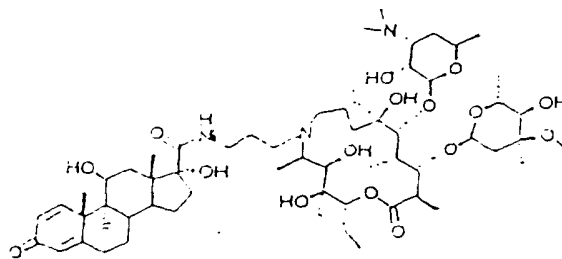
12. Zlúčenina 4 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



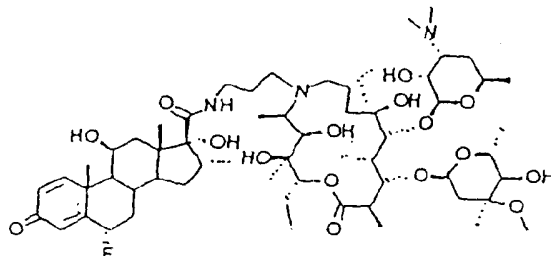
13. Zlúčenina 5 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



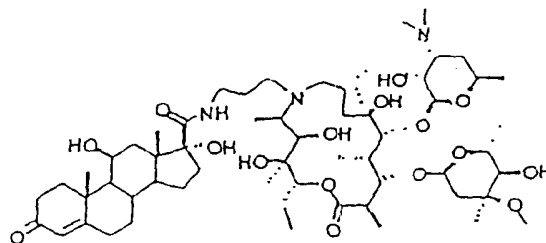
14. Zlúčenina 6 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



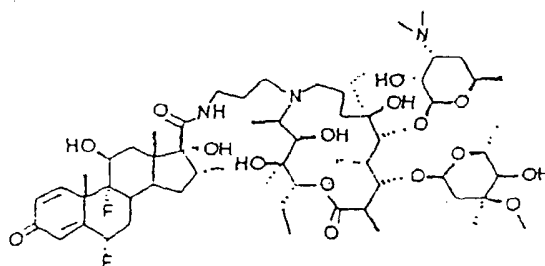
15. Zlúčenina 7 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



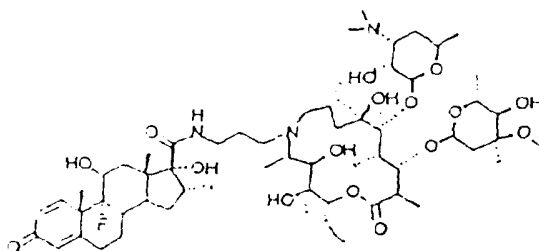
16. Zlúčenina 8 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



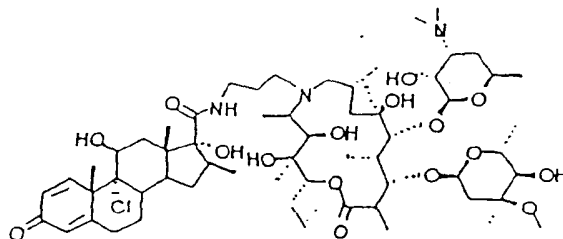
17. Zlúčenina 9 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



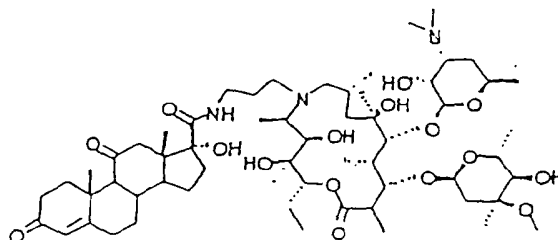
18. Zlúčenina 10 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



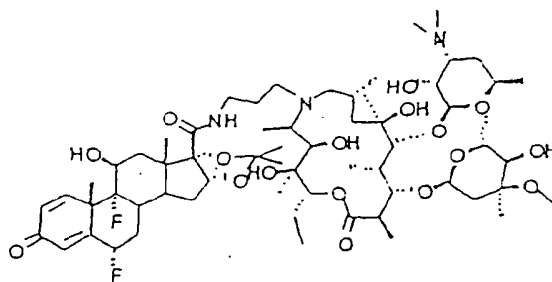
19. Zlúčenina 11 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



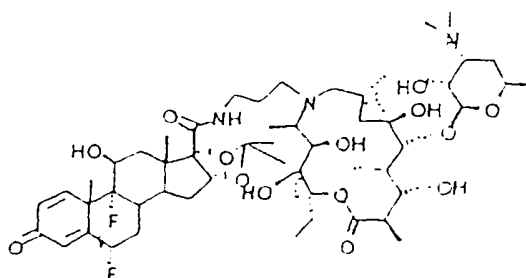
20. Zlúčenina 12 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



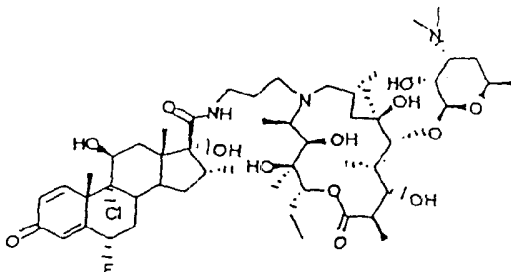
21. Zlúčenina 13 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



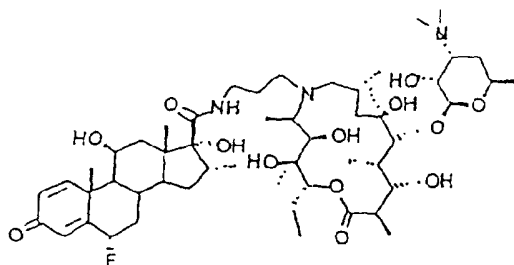
22. Zlúčenina 14 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



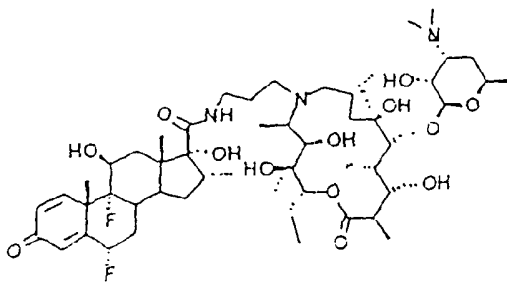
23. Zlúčenina 15 podľa nároku nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



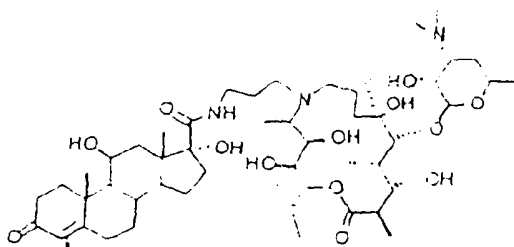
24. Zlúčenina 16 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



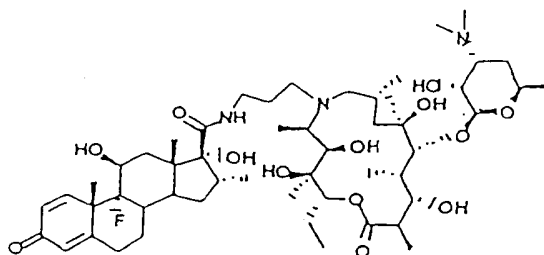
25. Zlúčenina 17 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



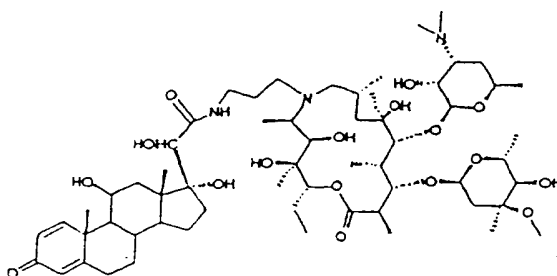
26. Zlúčenina 18 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



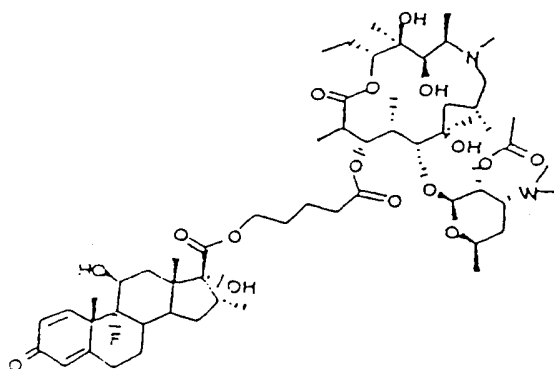
27. Zlúčenina 19 podľa nárokov 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



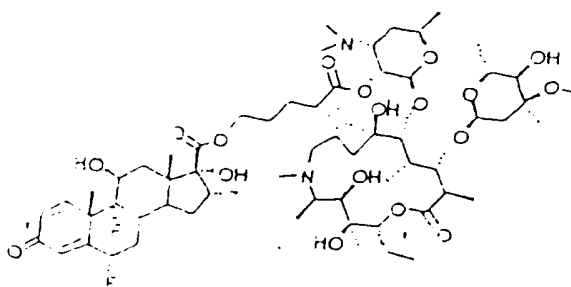
28. Zlúčenina 20 podľa nároku 1, 2 a 6 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



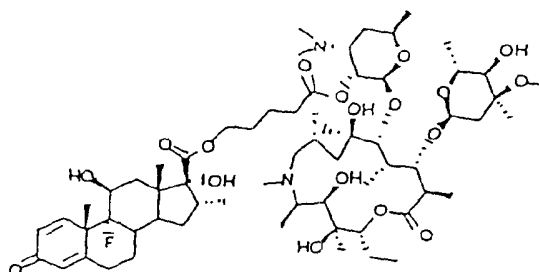
29. Zlúčenina 21 podľa nárokov 1, 2 a 4 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



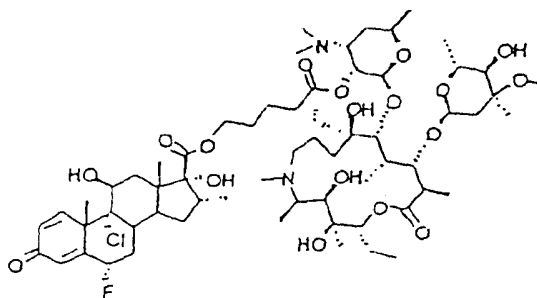
30. Zlúčenina 22 podľa nárokov 1, 2 a 7 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



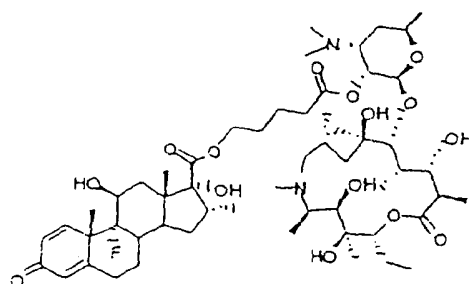
31. Zlúčenina 23 podľa nárokov 1, 2 a 7 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



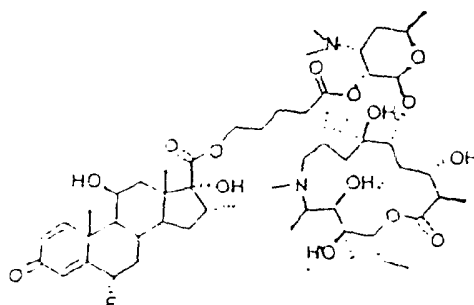
32. Zlúčenina 24 podľa nárokov 1, 2 a 7 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



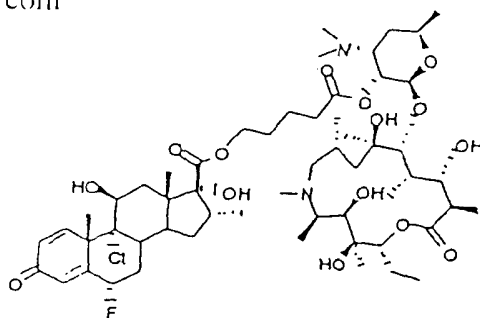
33. Zlúčenina 25 podľa nárokov 1, 2 a 7 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



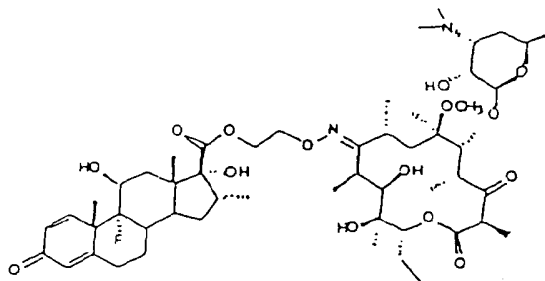
34. Zlúčenina 26 podľa nárokov 1, 2 a 7 vyznačujúca sa tým, že je charakterizovaná vzorcom



35. Zlúčenina 27 podľa nárokov 1, 2 a 7 v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je charakterizovaná vzorcom



36. Zlúčenina 24 podľa nárokov 1, 2 a 7 v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že je charakterizovaná vzorcom



37. Spôsob prípravy zlúčenín predstavovaných všeobecným vzorcom I v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že všetky symboly a radikály majú taký význam, ako je definovaný v nárokoch 1 a 2 a ktorý je charakterizovaný tým, že zlúčeniny sa môžu pripraviť z príslušnej steroidnej časti reprezentovanej štruktúrami VIII až XI a XIII, kde všetky radikály a symboly majú rovnaký význam ako je definovaný pre podštruktúry VIII až XI a XIII a z makrolidového medziproduktu reprezentovaného štruktúrou XX a to ich spojením prostredníctvom reťazcov reprezentovaných štruktúrou L, kde je na vytvorenie amidovej väzby z karboxylových kyselín steroidných podjednotiek naznačených pomocou vzorcov VIII až XI a XII použitá aktivácia karboxydiimidom a benzotriazolom (HOBT) v bezvodnom dichlórmetáne v prítomnosti bázy ako je trietylamín pri laboratórnej teplote pod prietokom vhodného inertného plynu.

38. Spôsob prípravy zlúčenín predstavovaných všeobecným vzorcom I v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že všetky symboly a radikály majú taký význam, ako je definovaný v nárokoch 1 a 2 a ktorý je charakterizovaný tým, že zlúčeniny môžu byť pripravené z príslušnej steroidnej časti reprezentovanej štruktúrami VIII až XI a XIII, kde všetky radikály a symboly majú rovnaký význam ako je definovaný pre podštruktúry VIII až XI a XIII a z makrolidového

medziproduktu reprezentovaného štruktúrou **XIV** a to ich spojením prostredníctvom reťazcov reprezentovaných štruktúrou **L**, kde je na vytvorenie esterovej väzby z karboxylových kyselín steroidných podjednotiek naznačených pomocou vzorcov **VIII** až **XI** a **XIII** použitá reakcia s K_2CO_3 v bezvodnom dimetylformamide pri prietoku vhodného inertného plynu.

39. Spôsob prípravy zlúčenín predstavovaných všeobecným vzorcom I v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že všetky symboly a radikály majú taký význam, ako je definovaný v nárokoch 1 a 2 a ktorý je charakterizovaný tým, že zlúčeniny môžu byť pripravené z príslušnej steroidnej časti reprezentovanej štruktúrami **VIII** až **XI** a **XIII**, pričom všetky radikály a symboly majú rovnaký význam ako je definovaný pre podštruktúry **VIII** až **XI** a **XIII** a z makrolidového medziproduktu reprezentovaného štruktúrou **XVI** a to ich spojením prostredníctvom reťazcov reprezentovaných štruktúrou **L**, kde je na vytvorenie esterovej väzby z karboxylových kyselín steroidných podjednotiek naznačených pomocou vzorcov **VIII** až **XI** a **XIII** použitá reakcia s K_2CO_3 v bezvodnom dimetylformamide pri prietoku vhodného inertného plynu.
40. Spôsob prípravy zlúčenín predstavovaných všeobecným vzorcom I v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že všetky symboly a radikály majú taký význam, ako je definovaný v nárokoch 1 a 2 a ktorý je charakterizovaný tým, že zlúčeniny môžu byť pripravené z príslušnej steroidnej časti reprezentovanej štruktúrami **VIII** až **XI** a **XIII**, pričom všetky radikály a symboly majú rovnaký význam ako je definovaný pre podštruktúry **VIII** až **XI** a **XIII** a z makrolidového medziproduktu reprezentovaného štruktúrou **XVII** a to ich spojením prostredníctvom reťazcov reprezentovaných štruktúrou **L**, kde je na vytvorenie esterovej väzby z karboxylových kyselín steroidných podjednotiek naznačených pomocou vzorcov **VIII** až **XI** a **XIII** použitá reakcia s K_2CO_3 v bezvodnom dimetylformamide pri prietoku vhodného inertného plynu.
41. Spôsob prípravy zlúčenín predstavovaných všeobecným vzorcom I v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že všetky symboly a radikály majú taký význam, ako je definovaný v nárokoch 1 a 2 a ktorý je charakterizovaný tým, že zlúčeniny môžu byť pripravené z príslušnej steroidnej časti reprezentovanej štruktúrami **VIII** až **XI** a **XIII**, pričom všetky radikály a symboly majú rovnaký význam ako je definovaný pre podštruktúry **VIII** až **XI** a **XIII**, pričom syntéza je uskutočnená tak, že sa zmieša steroidný medziprodukt **IXX** a makrolidový

medziprodukt reprezentovaný štruktúrou **XXI** v acetonitrile pri teplote od 20 do 60 °C pri prietoku vhodného inertného plynu.

42. Spôsob prípravy zlúčenín predstavovaných všeobecným vzorcom I v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že všetky symboly a radikály majú taký význam, ako je definovaný v nárokoch 1 a 2 a ktorý je charakterizovaný tým, že zlúčeniny môžu byť pripravené z príslušnej steroidnej časti reprezentovanej štruktúrami **VIII** až **XI** a **XIII**, pričom všetky radikály a symboly majú rovnaký význam ako je definovaný pre podštruktúry **VIII** až **XI** a **XIII**, pričom esterifikácia sa uskutočňuje pomocou steroidného medziproduktu **XXII** a makrolidu s voľnou reaktívnou hydroxylovou skupinou a ich zmiešaním s chloridom kyseliny pivalovej ako aktivátorom pri laboratórnej teplote v prítomnosti bázy ako je trietylamín a pri prietoku vhodného inertného plynu.
43. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 36 v humánnej alebo veterinárnej medicíne.
44. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 36 v terapii u pacientov so zápalovými stavmi a ochoreniami.
45. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 36 v terapii u pacientov s astmou, alergickou rinitídou, nosnými polypmi, ochoreniami čriev ako je Crohnova choroba, kolitídou, ulceróznou kolitídou, dermatologickými zápalmi ako je ekzém, psoriáza, alergická dermatitída, neurodermatitída, pruritus, konjunktivitída a reumatoidná artritída.
46. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 36 pri liečbe a prevencii zápalových stavov a ochorení, ktoré sú indukované nadmernou neregulovanou produkciou cytokínov a sprostredkovateľov zápalu, kedy sa môžu vhodné farmaceutické prostriedky podávať lokálne, parenterálne alebo orálne.
47. Použitie zlúčenín podľa nárokov 1 až 36 ako aktívnych látok vo farmaceutických prostriedkoch určených pre orálnu, rektálnu, parenterálnu, perkutánnu a inhalačnú aplikáciu u ľudí a zvierat.