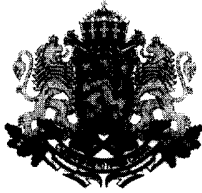


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **108073A**

(51) C07J 43/00

A61K 31/58

A61P 5/44

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 108073 (22) Заявено на 07.08.2003 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) P200100118A (32) 09.01.2001 (33) HR</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 5 31.05.2005 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT D.O.O. , , 10000 ZAGREB , PRILAZ BARUNA FILIPOVICA 29 (HR) ; (72) Изобретател(и): MERCEP , Mladen , 10000 Zagreb (HR) MESIC , Milan . , 10000 Zagreb (HR) ; TOMASKOVIC , Linda . , H-10000 Zagreb (HR) ; KOMAC , Marijana . , H-10000 Zagreb (HR) ; HRVACIC , Boska , 10410 Velika Gorica (HR) ; MARKOVIC , Stribor . H-47000 Karlovac (HR) ; (74) Представител по индустриална собственост: Юлиан Иванов Върбанов , 1421 София , "Юлиан Върбанов и партньори" ООД</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ HR2002 / 000001 , 03.01.2002 (87) № и дата на PCT публикация: WO2002 / 055531 , 18.07.2002</p>
---	--

(54) СПЕЦИФИЧНИ МАКРОЛИДНИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА КОНЮГАТИ НА ИМУННА КЛЕТКА С ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ПОДОБРЕН КЛЕТЪЧЕН ОБЕКТ ЗА ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНА ТЕРАПИЯ

(57) Изобретението се отнася до нови съединения със структура която М представлява макролидна подгрупа, притежаваща свойството акумулиране във възпалени клетки, А е противовъзпалителна подгрупа, която може да бъде стероидна или нестероидна, и L е верига, свързваща М и А. Изобретението се отнася и до фармацевтични препарати на тези съединения за лечение на възпалителни заболявания при хора и животни.

47 претенции

BG 108073 A

СПЕЦИФИЧНИ МАКРОЛИДНИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА КОНЮГАТИ НА ИМУННА КЛЕТКА С ПРОТИВО-ВЪЗПАЛИТЕЛНИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ПОДОБРЕН КЛЕТЪЧЕН ОБЕКТ ЗА ПРОТИВО- ВЪЗПАЛИТЕЛНА ТЕРАПИЯ

Технически проблем

Настоящото изобретение се отнася до нови противо-възпалителни съединения представени чрез общата структура I, до техните соли и солвати, до методите за тяхното получаване и до използването на тези съединения при лечението на възпалителни заболявания и състояния при хора и животни.

Предшестващо състояние на техниката

Противо-възпалителните лекарства могат да бъдат класифицирани в такиво от стероиден и от нестероиден вид. Стероидните противо-възпалителни съединения са най-ефективни единствено при лечението на възпалителни заболявания и състояния като астма, хронично обструктивно белодробно заболяване, възпалителни носови заболявания такива като алергичен ринит, носови полипи, чревни заболявания като заболяване на Crohn, колит, язвен колит, дерматологични възпаления като екзема, псориазис, алергичен дерматит, невродерматит, сърбеж по кожата или лигавицилае, конюнктивит и ревматоиден артрит. В допълнение към отличното действие и ефективност, лекарствата от този вид също притежават многобройни неблагоприятни ефекти, например, върху карбохидратния метаболизъм, калциевата резорбция, отделяне на ендogenousни кортикостероиди, както и върху физиологичните функции на хипофизната жлеза, надбъбречната кора и тимуса. Досега

усъвършенствани стероиди са високо ефективни срещу възпалителни състояния и процеси тъй като инхибират много възпалителни медиатори, докато техните системни неблагоприятни ефекти намаляват. Патентни заявки WO 94/13690, WO 94/14834, WO 92/13873 и WO 92/13872 разкриват така наречените “меки” стероиди или хидролизуеми кортикостероиди определени за локално приложение върху мястото на възпаление, докато техният системен неблагоприятен ефект намалява, което се дължи на нестабилността на “меките” стероиди в серум, където активният стероид много бързо хидролизира в инертна форма. Идеален стероид, обаче, без неблагоприятни ефекти при дълго-срочно и продължително лечение, както се изисква от контрола за заболявания като астма или заболяване на Crohn, предстои да бъде открит, и затова се работи интензивно върху намиране и усъвършенстване на стероиди с подобрен терапевтичен профил.

Нестероидни противо-възпалителни лекарства с различни механизми на действие върху специални медиатори на възпаление, осигуряват терапевтичен ефект. Дължащо се на различното действие на механизмите и различията при инхибирането на специални медиатори на възпаление, стероидните и нестероидни лекарства притежават различни профили на противо-възпалителни ефекти, оттук следва че при специални състояния те се използват алтернативно или с предимство. За съжаление, нестероидните противо-възпалителни лекарства не са абсолютно точно средство и показват неблагоприятни ефекти когато се използват в по-големи концентрации или през дълги периоди. Известно е, че много нестероидни противо-възпалителни лекарства действат като инхибитори на ендогенен COX-1 ензим, който е много важен за поддържане цялостта на стомашната лигавица. Така, използването

на тези медикаменти причинява нараняване на стомашната лигавица и кръвотечение при многобройни пациенти. За някои противовъзпалителни съединения (теофилин) е известно че техният терапевтичен индекс е много стеснен, което ограничава тяхното приложение.

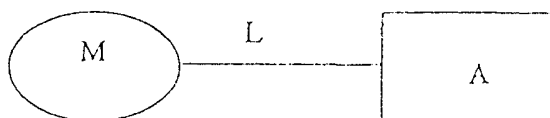
Макролидните антибиотици се натрупват в различни клетки на организма, специално във фагоцитни клетки като мононуклеарни периферни кръвни клетки, перитонеални и алвеоларни макрофаги както и в течното обкръжение на бронхоалвеоларния епител (Glaude R. P. et al, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33 1989, 277-282; Olsen K. M. et al, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 40 1996, 2582-2585). Освен това, в литературата също са описани относително слабо възпалителни ефекти на някои макролиди. Така, има от неотдавна описан противовъзпалителния ефект на еритромицинови производни (*J. Antimicrob. Chemother.*, 41, 1998, 37-46; WO 00/42055) и азитромицинови производни (EP 0283055). Противовъзпалителен ефект на някои макролиди е също известен от *in vitro* и *in vivo* изследвания с експериментални животни като с зимосане-предизвикан перитонит при мишка (*J. Antimicrob. Chemother.* 30, 1992, 339-348) и с ендотоксин-предизвикано неутрофилно натрупване в трахеята на плъх (*J. Immunol.* 159, 1997, 3395-4005). Добре известен е модифициращия ефект на макролиди върху цитокини като интерлевкин 8 (IL-8) (*Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 156, 1997, 266-271) или интерлевкин 5 (IL-5) (EP 0775489 и EP 0771564).

Техническа същност

Съединения със структурата I се различават от досега известните по техния нов механизъм на действие характеризиращ

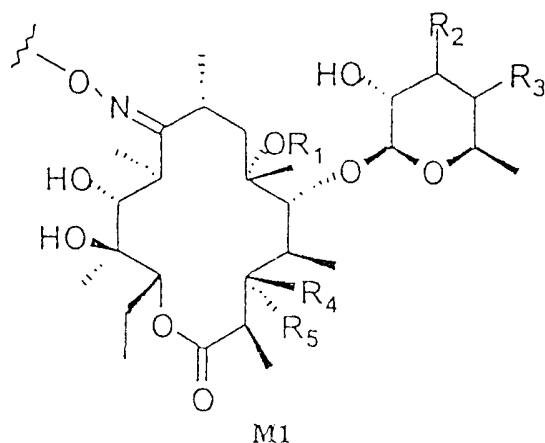
се чрез селективното акумулиране в органите и клетките снабдени с обвивка при горе-споменатите възпалителни състояния и заболявания. Такова действие на новите съединения представени чрез структурата I възниква от макролидната част М дължащо се на споменатите специфични фармакокинетични свойства. Такива фармакокинетични свойства дават възможност на съединенията представени чрез структурата I да действат изключително в мястото на възпаление точно на възпалените клетки чрез инхибиране на производството на медиатори на възпаление. По такъв начин се избягва неблагоприятния системен ефект на кортикостероидните и нестероидни противо-възпалителни съединения. След локално приложение молекулите бързо се натрупват във възпалените клетки, където действат чрез инхибиране на производството на цитокини и хемокини както и на други медиатори на възпаление и така подтискат възпалението. Съгласно известното и установено ниво на техниката, досега не са описани съединенията представени чрез структурата I, които са предмет на настоящото изобретение, техните фармакологично приемливи соли и фармацевтични препарати които ги включват . Освен това няма описани съединенията, предмет на настоящото изобретение, като противо-възпалителна субстанция или като инхибитор на еозинофилно натрупване във възпалени тъкани.

Предмет на настоящото изобретение са нови съединения, техните соли и солвати представени чрез структурата I



където М представлява макролидна подгрупа притежаваща свойството на натрупване във възпалени клетки, А представлява противо-възпалителна подгрупа която може да бъде стероидна или нестероидна и L представлява верига свързваща М и А, както и подобро терапевтично въздействие на тези съединения при лечение на възпалителни заболявания и състояния.

По-специално, това изобретение се отнася до съединения, техните соли и солвати представени чрез структурата I, където М представлява макролидна подгрупа представена чрез формулата



където

R_1 е водород или метилова група,

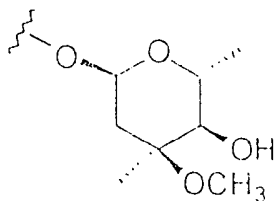
R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е амино група представена чрез подструктурата

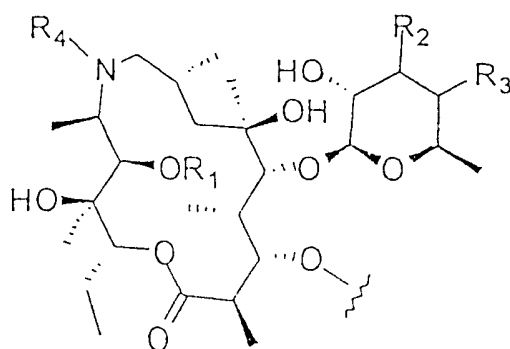


където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг, водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е хидроксилна или кладинозилова група представена от структурата



R_4 и R_5 могат също заедно да образуват карбонилна група, при условие, че R_1 тогава е метилова група;



M2

където

R_1 е водород или метилова група,

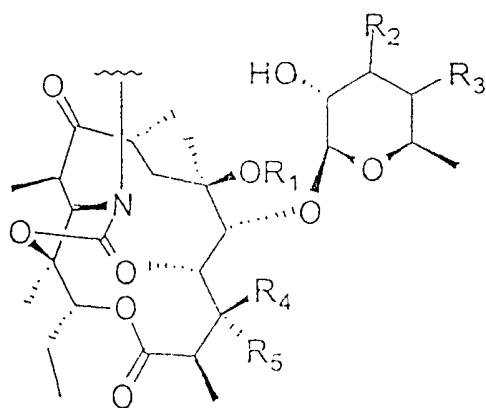
R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е амино група представена чрез подструктурата



където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг, водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 може да бъде някаква алкилова група която има 1-4 въглеродни атоми, за предпочитане метилова група;



M3

където

R_1 е водород или метилова група,

R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е амино група представена чрез подструктурата

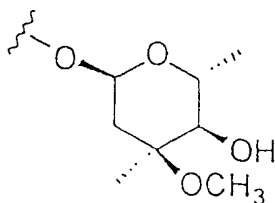


където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг,

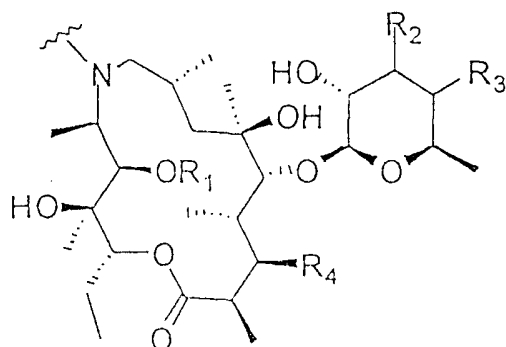
водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която

има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е хидроксилна или кладинозилова група представена от структурата



R_4 и R_5 могат също заедно да образуват карбонилна група, с
условието, че R_1 тогава е метилова група;



M4

където

R_1 е водород или метилова група,

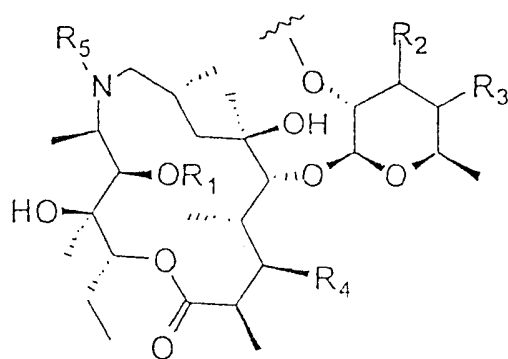
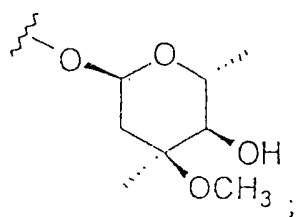
R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е амино група представена чрез подструктурата



където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг, водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е хидроксилна или кладинозилова група представена от структурата



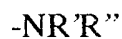
M5

където

R_1 е водород или метилова група,

R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е амино група представена чрез подструктурата

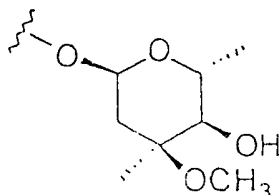


където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг,

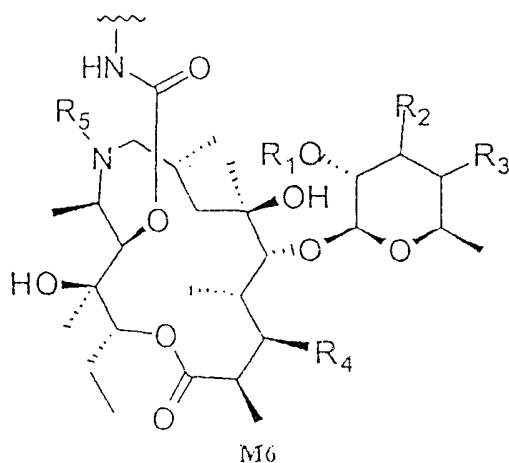
водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която

има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е хидроксилна или кладинозиллова група представена от структурата



R_5 може да бъде някаква алкилова група с 1-4 въглеродни атоми, за предпочитане метилова група;



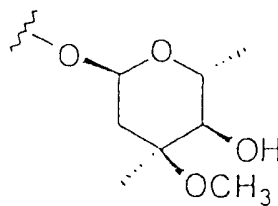
където

R_1 е водород или ацетилова група,

R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или R_2 е амино група представена чрез подструктурата

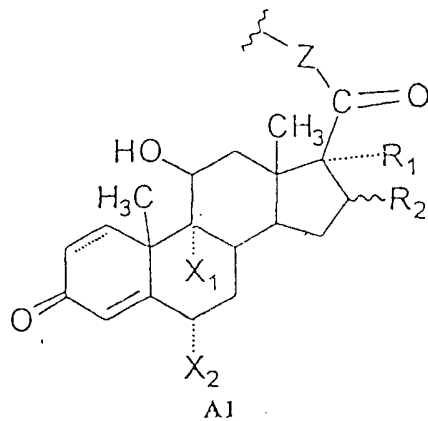


където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг, водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород, R_4 е хидроксилна или кладинозилова група представена от структурата



R_5 може да бъде някаква алкилова група с 1-4 въглеродни атоми, за предпочитане метилова група,

и A е противо-възпалителна подгрупа представена чрез формулата:



където Z представлява кислород или NH група, R_1 е водород или хидроксилна или O-ацилова или O-алкилова група,

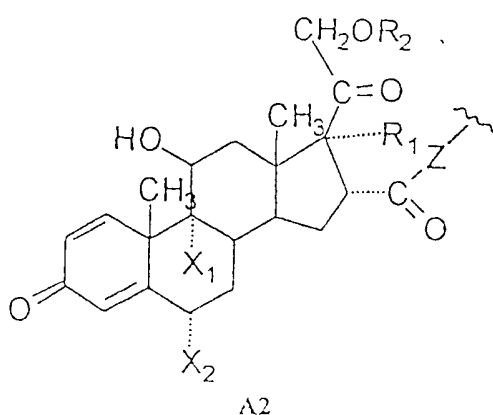
R_2 представлява водород или метилова група, която може да бъде ориентирана в α - или β -позиция,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

с халоген означаващ флуор, хлор или бром,

1,2-позиция може да представлява двойна или единична въглерод-въглеродна връзка;



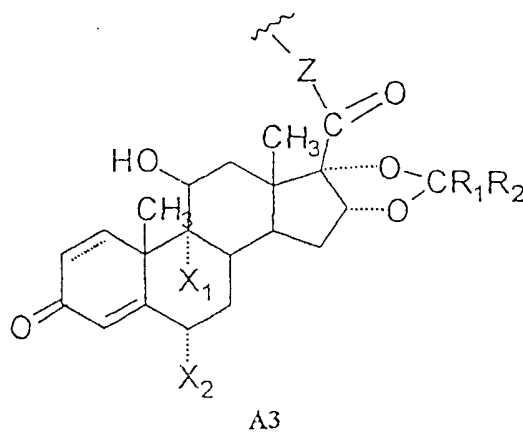
където Z представлява кислород или NH група, R_1 е водород или хидроксилна или О-ацилова или О-алкилова група,

R_2 представлява водород или ацилова група,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

с халоген означаващ флуор, хлор или бром;



или нейни стереоизомерни форми, където 1,2-позицията представлява наситена или ненаситена двойна връзка, където Z представлява кислород или NH група,

R_1 е водород, права или разклонена въглеводородна верига която има 1-4 въглеродни атоми,

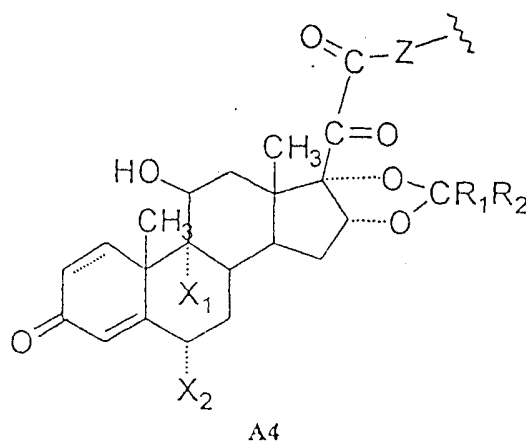
R_2 е водород, права или разклонена въглеводородна верига която има 1-10 въглеродни атоми,

с условието, че R_1 и R_2 не са едновременно водород,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

с халоген означаващ флуор, хлор или бром;



или нейни стереоизомерни форми, където 1,2-позицията представлява наситена или ненаситена двойна връзка, където Z кислород или NH група,

R_1 е водород, права или разклонена въглеводородна верига която има 1-4 въглеродни атоми,

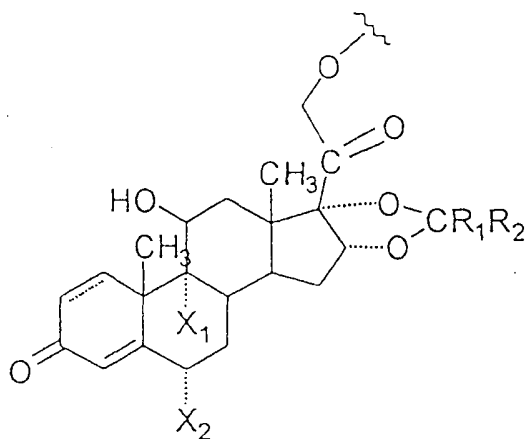
R_2 е водород, права или разклонена въглеводородна верига която има 1-10 въглеродни атоми,

с условието, че R_1 и R_2 не са едновременно водород,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

с халоген означаващ флуор, хлор или бром;



A5

или нейни стереоизомерни форми, където 1,2-позицията представлява наситена или ненаситена двойна връзка,

R_1 е водород, права или разклонена въглеводородна верига която има 1-4 въглеродни атоми,

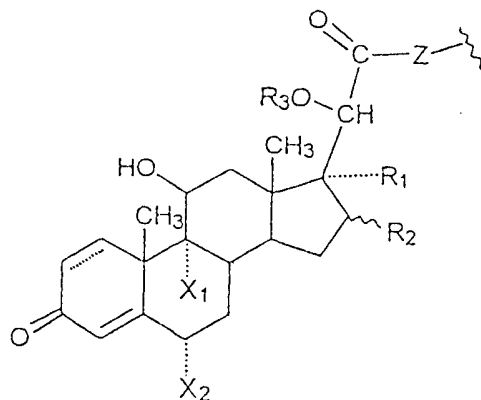
R_2 е водород, права или разклонена въглеводородна верига която има 1-10 въглеродни атоми,

с условието, че R_1 и R_2 не са едновременно водород,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

с халоген означаващ флуор, хлор или бром, за предпочитане флуор;



A6

където Z е кислород или NH група, R_1 е водород или хидроксилна група със свободен водород или хидроксилна група или O-ацилова или O-алкилова група,

R_2 е водород или метилова група, която може да бъде ориентирана в α - или β -позиция,

R_3 е водород или радикал на киселина който има 1-4 въглеродни атоми,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

с халоген означаващ флуор, хлор или бром, за предпочитане флуор, 1,2-позиция може да представлява двойна или единична въглерод-въглеродна връзка,

и L е верига с формулата $-CR_1R_2(CR_3R_4)_nCR_5R_6-$,

където $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ може да бъде водород, C_{1-4} -алкил, арил, метокси, халоген, хидрокси или меркапто групи, където n е 1-10, и една или повече $-CR_3R_4-$ групи могат да бъдат заместени с кислород, сяра, ароматно ядро или amino група допълнително носеща водород или C_{1-4} алкилова или арилова група,

или $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ също могат заедно да образуват една или повече двойни или тройни връзки във веригата, по такъв начин да се образуват алкенил или алкинил, с условието че най-малко една метилова група е разположена в края на свързващата група L.

Веригата ковалентно свързва подгрупите M и A чрез функционални групи като амиди, уреати, карбамати, етери, естери или чрез алкил-алкилна или въглерод-въглеродна връзки.

Термините използвани в настоящото изобретение са определени както е изложено по-долу, ако не е точно определено друго.

“Алкил” означава едновалентен алкан (въглеводород), от който се извежда радикала, който може да бъде с права верига или с разклонена верига, цикличен или комбинация от права верига и циклични въглеводороди и разклонена верига и циклични въглеводороди. Предпочитани алкили с права верига или разклонена верига включват метилова, етилова, пропилова, изо-пропилова, бутилова, сес-бутилова и t-бутилова групи. Предпочитани циклоалкили включват циклопентилова и циклохексилова групи. Алкил също представлява алкилова група с права и разклонена верига включваща или прекъсната от циклоалкилова част.

“Алкенил” означава въглеводороден радикал, който е с права верига, разклонена верига, цикличен или комбинация от права верига и циклични въглеводороди и разклонена верига и циклични въглеводороди и включва най-малко една двойна въглерод-въглеродна връзка. Главно етенилова, пропенилова, бутенилова и циклохексенилова групи са предназначени за това. Както вече беше споменатото по-горе за “алкилите”, също алкенилите могат да бъдат с права верига, разклонена верига или циклични, където част от алкениловата група може да включва двойни връзки и може също да бъде заместена когато заместената алкенилова група е под въпрос. Алкенилът също представлява алкенилова група с права и разклонена верига включваща или прекъсната от циклоалкенилова част.

“Алкинил” означава въглеводороден радикал, който е с права верига или разклонена верига и включва най-малко една и най-много три тройни въглерод-въглеродни връзки. Главно етинилова, пропилилова и бутинилова групи са предназначени за това.

“Арил” означава ароматен пръстен като фенилова група, заместена фенилова или подобна групи, както и пръстени които са кондензирани, такива като нафтил и други подобни. Арил включва най-малко един пръстен който има най-малко 6 въглеродни атоми или два пръстена които имат заедно 10 въглеродни атоми, притежаващи алтернативни двойни (резонансни) връзки между въглеродни атоми (главно фенилови и нафтилови пръстени). Ариловите групи могат да бъдат допълнително заместени с един или два заместители, които могат да бъдат халоген (флуор, хлор или бром) и хидрокси, C_{1-4} алкилова, C_{1-7} алкокси или арилокси, C_{1-7} алкилтио или арилтио, алкилсулфонилова, циано или amino групи.

По-нататъшен предмет на настоящото изобретение се отнася до метод за получаването на съединения представени чрез структурата I.

Тези съединения могат да бъдат получени от съответната стероидна част представена чрез общите структури A1 до A6, където всички радикали и символи имат значенията както са определени за подструктурите A1 до A6, и макролидните междинни съединения представени чрез общите структури M1 до M6 чрез свързващи ги подходящи функционални L групи. По аналогичен начин, също е възможно да се получат съединения представени чрез структурата I с нестероидни противо-възпалителни подгрупи чрез техните свободни функционални групи подходящи за свързване.

От карбоксилни киселини на стероидни подгрупи представени чрез структурите A1 до A4 и A6, които са получени както е описано в литературата (Suzuki, T. et al, Chem. Soc., Perkin Trans. I 1998, 3831-3836), (McLean, H. M. et al, J. Pharm. Sci. 1994, 83,

476-480), (Little, R. J. et al, Pharm. Res. 1999, 16, 961-967), (Kertesz D. J. et al, J. Org. Chem. 1986, 51, 2315-2328), (Bodor N. S. US Patent 4,710,495, 1987), съединение с общата формула I може да бъде получено, където активирането с карбоксидимид и бензотриазол (НОВТ) в безводен дихлорометан в присъствието на алкално вещество като триетиламин при стайна температура в поток от аргон, се използва за образуването на амидна връзка (Схема 1).

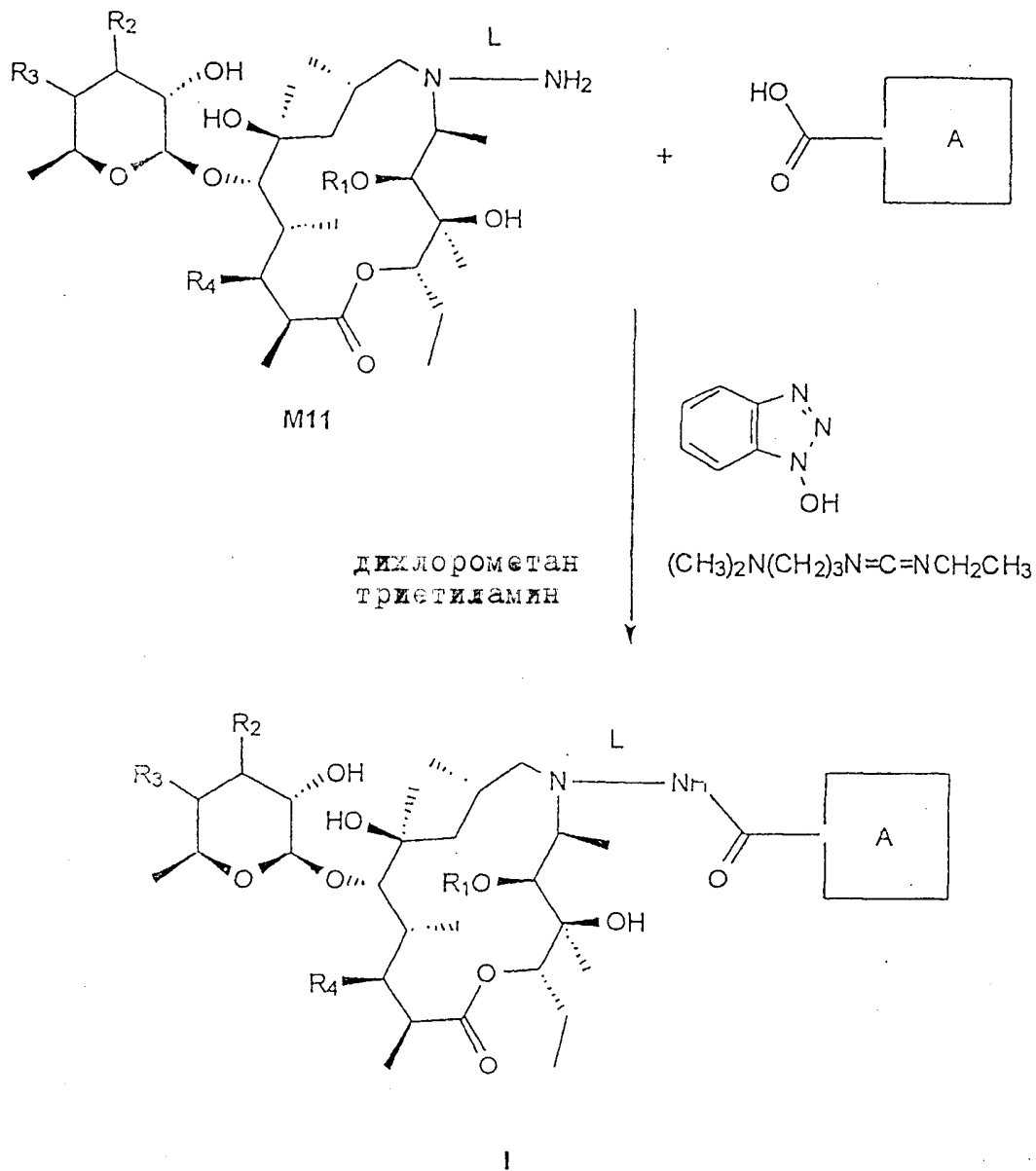


Схема 1

Когато свързването на макролидните подгрупи със стероидните подгрупи става чрез естерна връзка, синтезата се извършва чрез макролидното междинно съединение M7.

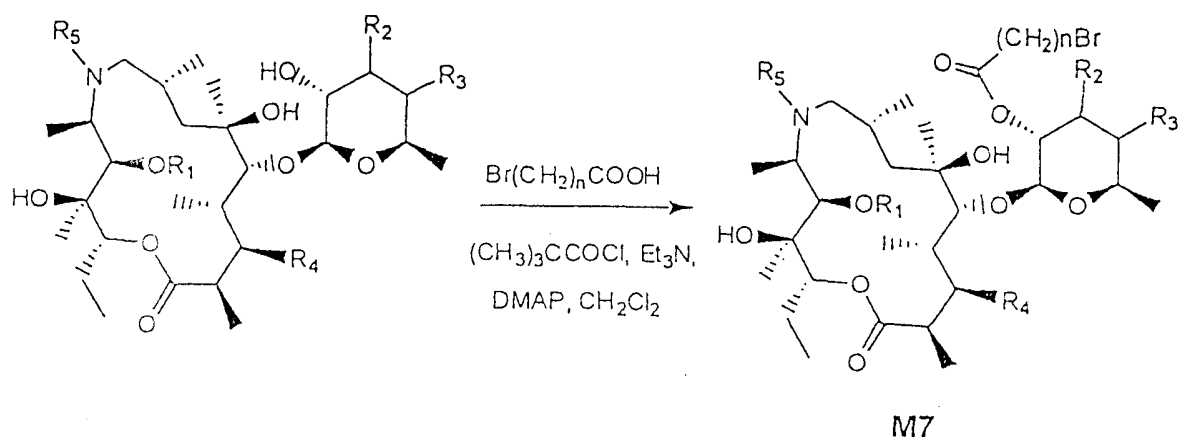


Схема 2

Естерификация в позиция 2' на макролида може да бъде извършена чрез реакция с халоген-заместена киселина в сух дихлорометан в присъствието на пивалоилов хлорид, триетиламин и

диметиламинопиридин (DMAР), по такъв начин се образуват междинни съединения М7 за свързване с карбоксилни киселини от подгрупата А (Схема 2).

Така междинното съединение може по-нататък да реагира с карбоксилната функционална група от подгрупа А, в случая стероидна подгрупа като представената чрез структурите А1 до А4 и А6.

Реакцията се извършва в сух DMF в присъствието на алкално вещество като калиев карбонат (K_2CO_3) в поток от аргон, за да се получи калиева сол на киселината, която в реакцията с макролидното междинно съединение дава съединение I от настоящото изобретение (Схема 3).

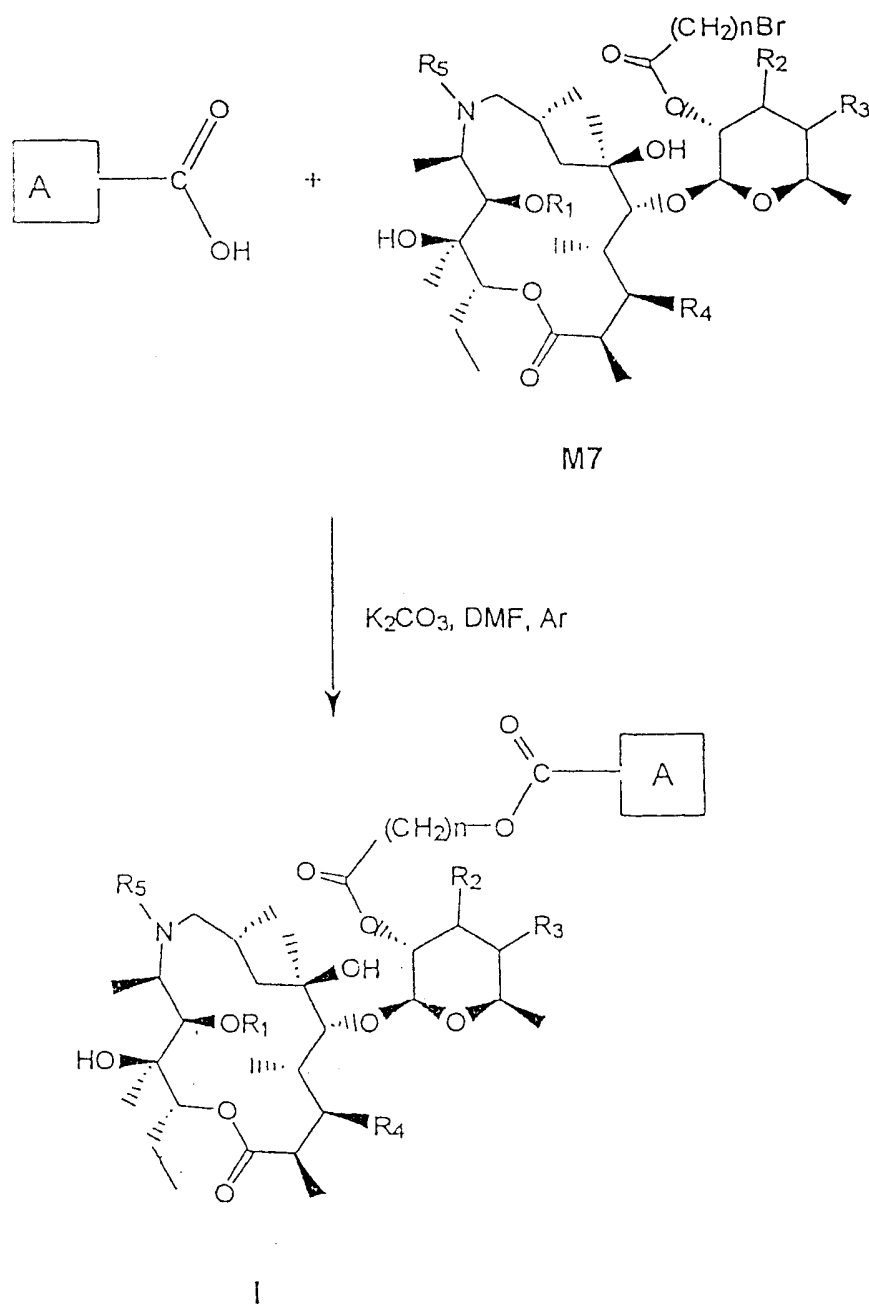


Схема 3

Когато макролидната подгрупа означава M2 (макролид свободен от кладиноз в позиция 3), също е възможно да се извърши свързването с противо-възпалителна подгрупа А чрез естерна връзка, при получаването на междинните съединения M8 и M9 е необходимо (схема 4).

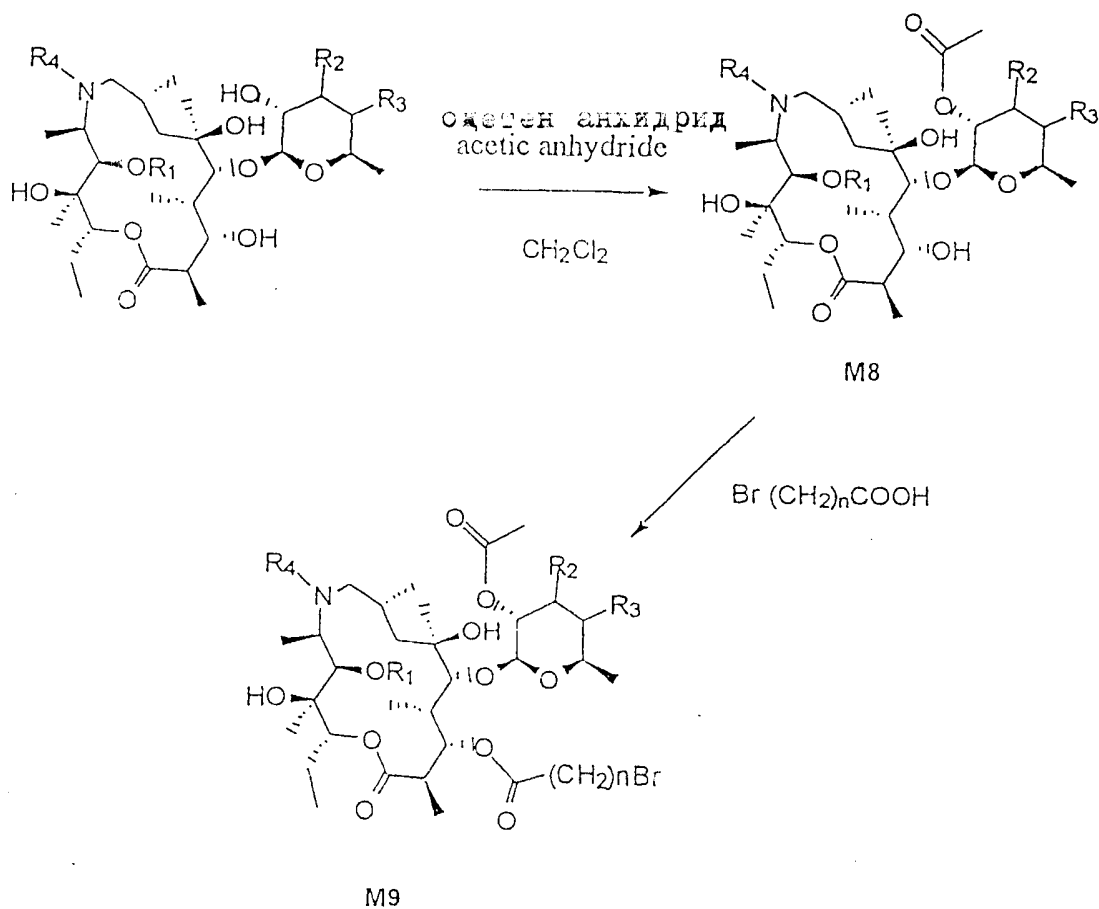


Схема 4

Естерификация с карбоксилната група на подгрупа А се извършва селективно, което се дължи на защитената 2' хидроксилна група на макролид М9, който също е реакционен.

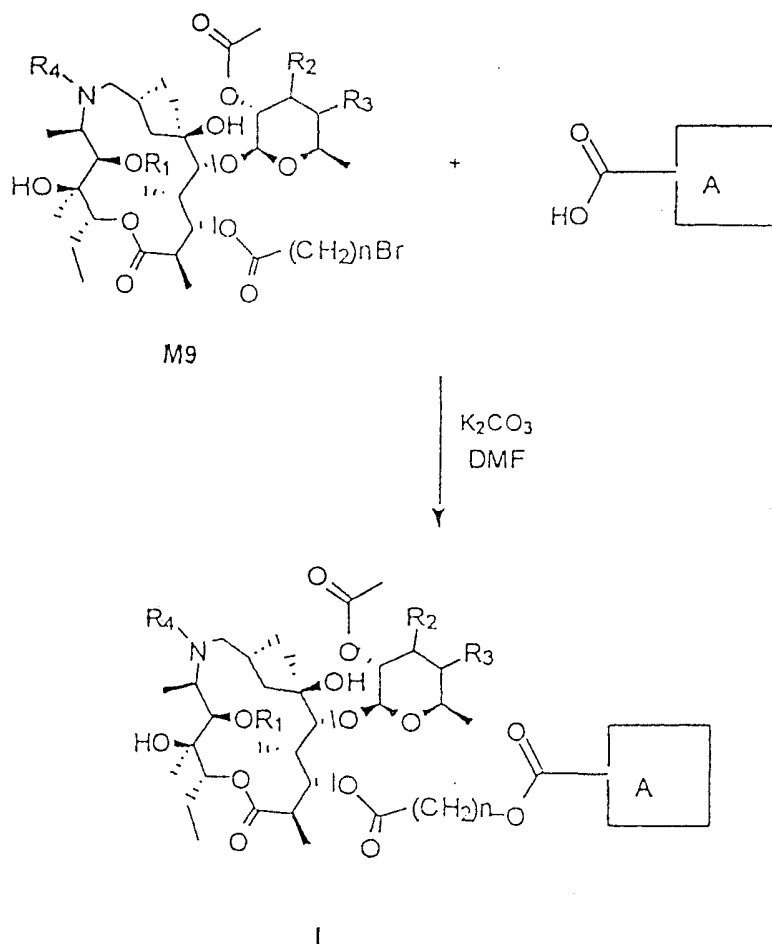


Схема 5

Синтезата на съединението със структура I от макролидна подгрупа отбелязана с M1 се извършва от междинно съединение, чиято синтеза е описана в Agouridas C., J. Med. Chem. 1998, 41, 4080-4100, по начина и чрез използването на реагентите описани там. От споменатото междинно съединение M10, съединение със структурата I се синтезира чрез реакцията с противовъзпалителна подгрупа A носеща карбоксилна функционалност, посредством използването на калиев карбонат в сух DMF при стайна температура (Схема 6).

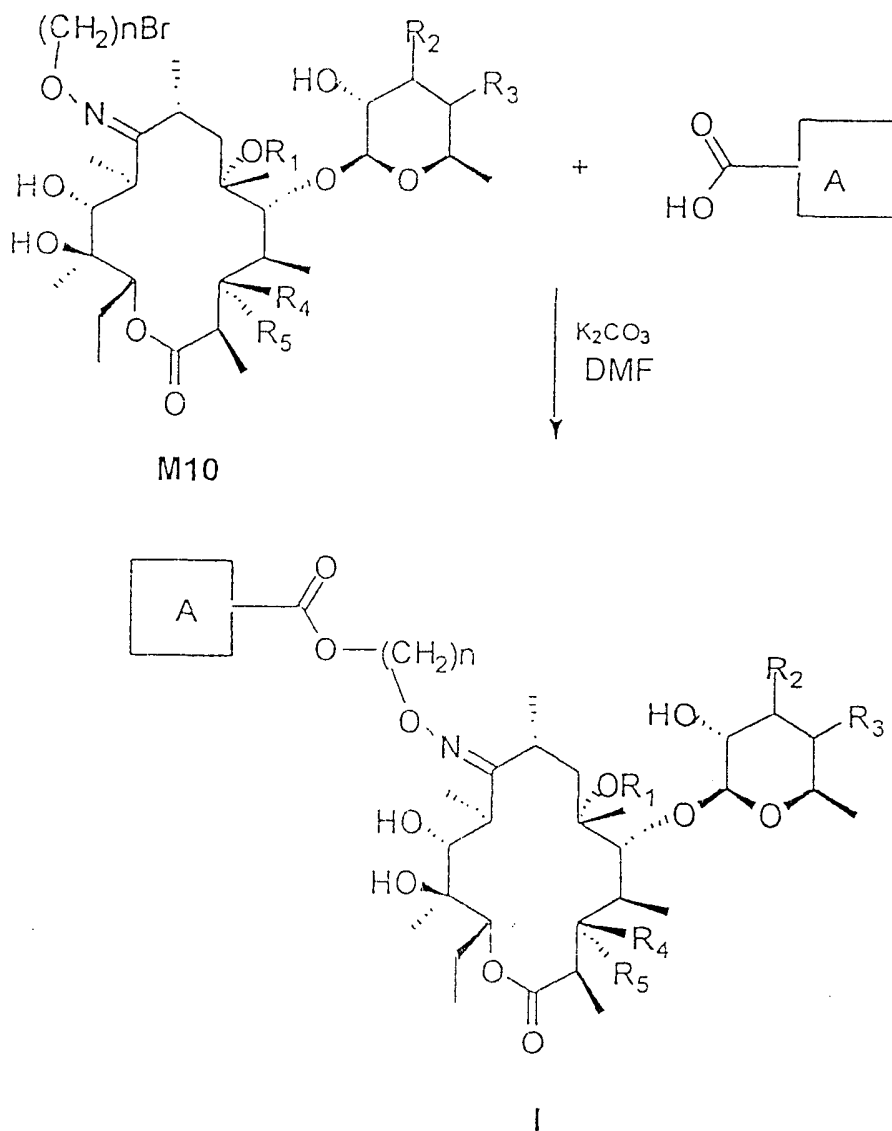


Схема 6

Съединенията с общата структура I включващи съединение M3 като макролидна част са синтезирани чрез свързване на модифицирана противo-възпалителна част A8 с макролид M3, който се получава в съответствие с вече споменатия метод (Agouridas C., J. Med. Chem. 1998, 41, 4080-4100). Противo-

възпалителното междинно съединение A8 се получава от киселина на противо-възпалителното съединение и съответен защитен диамин (Boc-защита само от една страна) в присъствието на хидроксибензотриазол и EDC в подходящ разтворител, за предпочитане дихлорометан или DMF. След получаване на съответния амид A7, защита на крайната амино група се извършва чрез използването на TFA в дихлорометан при стайна температура (Схема 7).

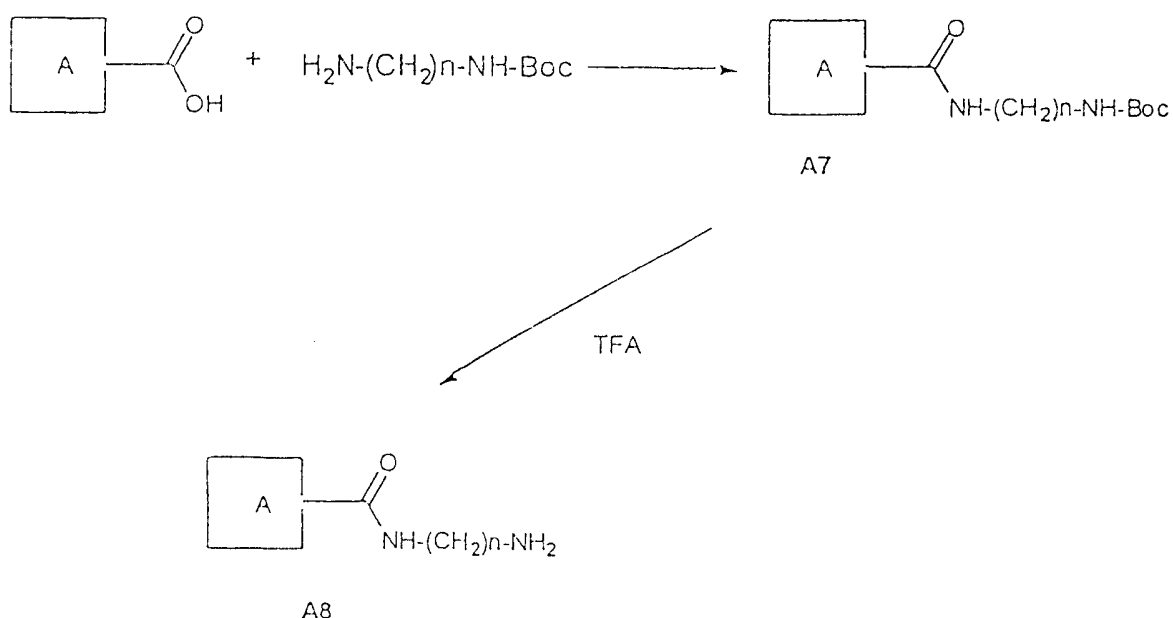


Схема 7

Междинното съединение получено съгласно схемата 7 взаимодейства в ацетонитрил в поток от азот с макролидна подгрупа M12, която се активира чрез карбоксидиимид и включва защитени хидроксилни групи в позиции 2' 4'' (Схема 8).

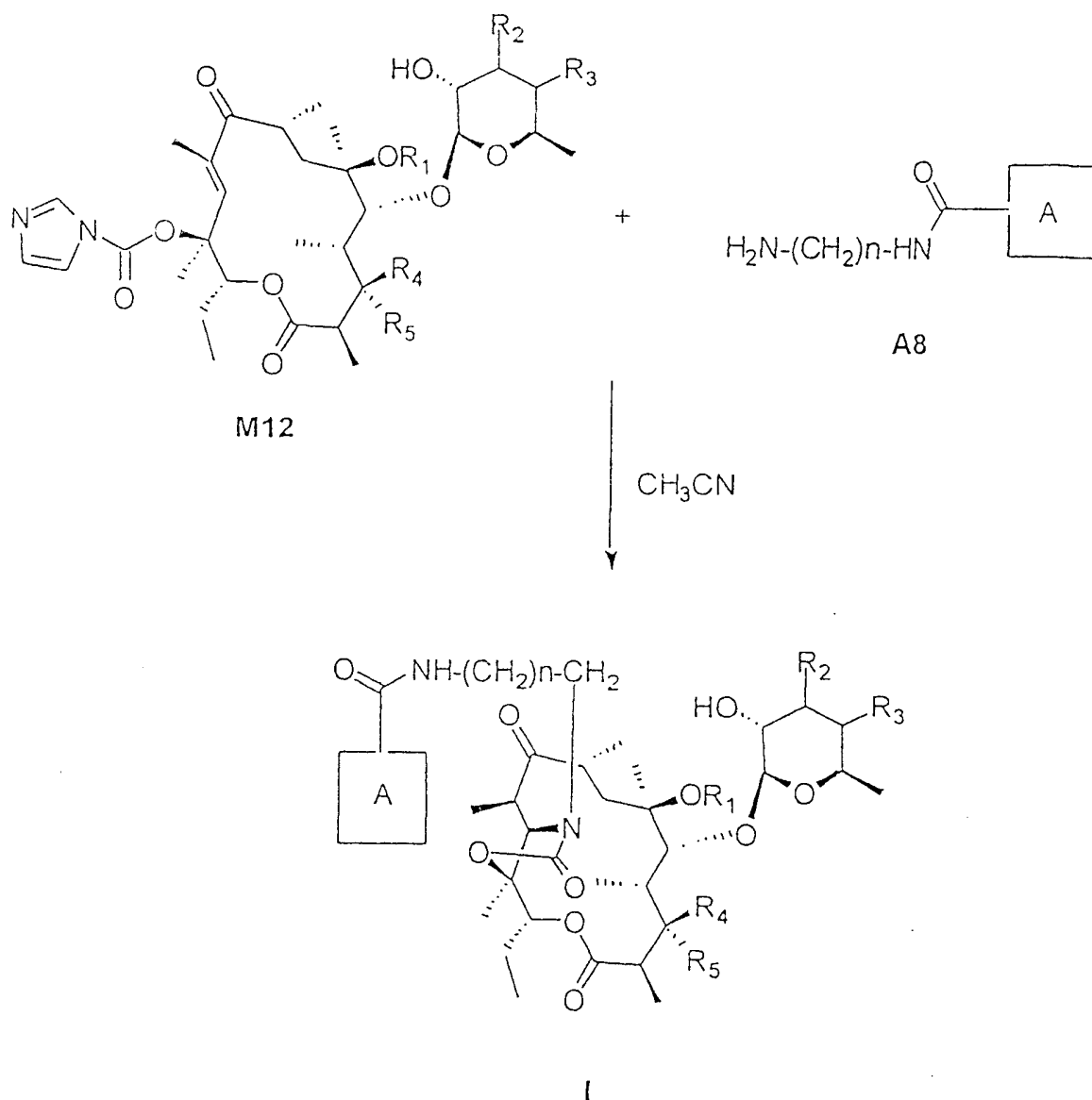


Схема 8

Ако стероидната подгрупа е описана както е отбелязано за общата структура А5, където всички групи и радикали имат значенията както е описано в гореспоменатите дефиниции, свързващата реакция с макролидната група се извършва чрез естерификация на междинното съединение А9, получено съгласно литературата (HU 55409), и макролидната хидроксилна група (Схема 9).

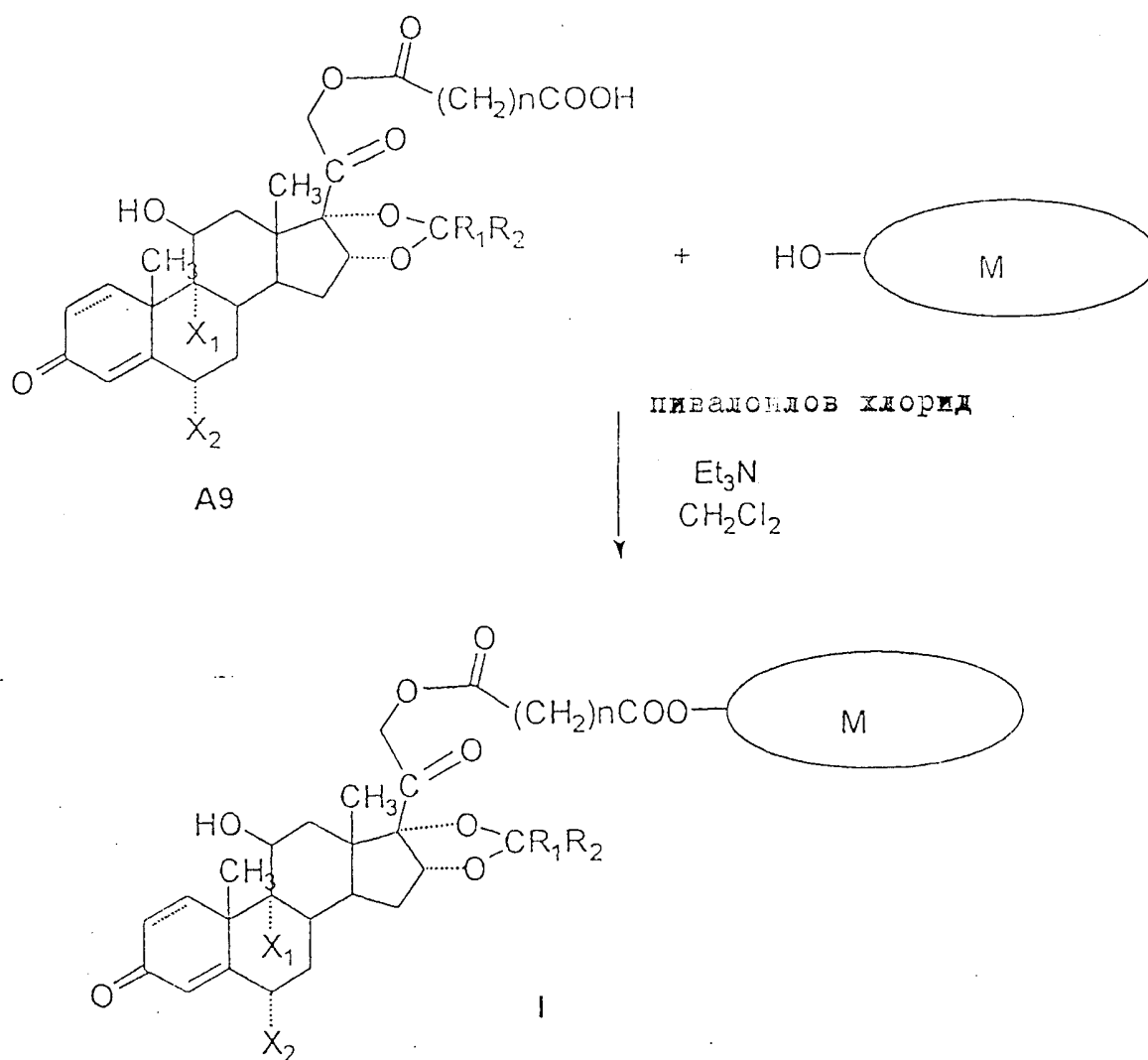


Схема 9

По-нататъшен предмет на настоящото изобретение се отнася до използването на съединения с общата структура I като противо-възпалителни, противо-анафилактични и имуномодулиращи агенти, които, в зависимост от мястото на възпаление, могат да бъдат прилагани по различни начини като през кожата, през устата, на бузата, ректално, парентерално или чрез инхалация когато са предназначени за локално приложение в дихателния път.

По-нататъшен обект на настоящото изобретение се отнася до получаването на такива фармацевтични форми на съединенията с които да се постигне оптималната бионаличност на активното съединение I. За приложение през кожата съединението I може да бъде получено под формата на мехлем или крем, гел или лосион. Мехлемите, кремове и гелове могат да бъдат формулирани чрез използването на вода или масло на базата на допълване с подходящ емулгатор или желиращ агент, когато се формулира гелна форма. За респираторно инхалиране, формулировката е специално обозначена, в която съединението I може да бъде под формата на аерозол под налягане. За всички форми на аерозолни формулировки се препоръчва съединението I да се микронизира, което предварително се хомогенизира в лактоза, глюкоза, висши мастни киселини, натриева сол на диоктилсулфосукцинова киселина, или за предпочитане, в карбоксиметил целулоза, по такъв начин че да се постигне размера 5 μ m за най-голям брой частици. За инхалационната формулировка аерозола може да бъде смесен с движеща сила служеща за разпръскване на активната субстанция.

Съединението I за инхалационно приложение може да бъде използвано под формата на сух прах с микронизирани частици.

Съединението също може да бъде въведено във формулировка за лечение на болестта на Crohn, където може да бъде приложена през устата или ректално. Формулировката за приложение през устата може да бъде направена така, че да осигури възможност за бионаличност на съединението във възпалената част на червата. Това може да се постигне чрез различни формулировки

със забавено освобождаване. Съединението I също може да бъде използвано при лечението на болестта на Crohn и чревно възпалително заболяване ако съединението се прилага при клизма, за която може да бъде използвана подходяща формулировка.

Подходящи препарати на съединенията които са предмет на настоящото изобретение могат да бъдат използвани при профилактиката или лечението на различни заболявания и патологични възпалителни състояния включващи астма, хронично обструктивно белодробно заболяване, възпалителни носови заболявания такива като алергичен ринит, носови полипи, чревни заболявания като заболяване на Crohn, колит, чревно възпаление, язвен колит, дерматологични възпаления като екзема, псориазис, алергичен дерматит, невродерматит, сърбеж по кожата или лигавиците, конюнктивит и ревматоиден артрит.

Терапевтичният ефект на съединенията от настоящото изобретение е определен в следните *in vitro* и *in vivo* експерименти.

Изследване на свързването на глюкокортикоидния рецептор на човека

Генът за алфа изоформата на глюкокортикоидния рецептор на човека се клонира чрез обратна полимеразна верижна реакция. Цялата RNA се изолира от лимфоцитите на периферната кръв на човека съгласно инструкциите на производителя (Qiagen), транскриптира се в cDNA с AMV обратна транскриптаза (Roche) и генът се мултиплицира чрез специфични праймери

1) 5' ATATGGATCCCTGATGGACTCCAAAGAATCATTAACCTCC3'

2) 5' ATATCTCGAGGGCAGTCACTTTTGATGAAACAGAAG3'

Полученият реакционен продукт се клонира в сайта XhoI/BamHI на плазмидга Bluescript KS (Stratagene), подлага се на установяване на последователността чрез дигеоокси флуоресцентен метод с праймерите M13 и M13rev (Mycrosynth) и след това се клонира в сайта XhoI/BamHI на плазмидга pcDNA3.1 hygro(+). 1×10^5 COS-1 клетки се посяват върху плоча с 12 гнезда (Falcon) в среда DMEM (Life Technologies) с 10 % FBS (Biowhitaker) и се култивират до 70 % сливане при 37 °C в атмосфера с 5 % CO₂. Средата се отстранява и се добавят 1 µg DNA, 7 µl от реагента PLUS и 2 µl Lipofectamin (Life Technologies) в 500 µl DMEM на гнездо. Клетките се инкубират при 37 °C в атмосфера с 5 % CO₂ и след 5 часа се добавя същия обем 20 % FBS/DMEM. След 24 часа средата напълно се променя. 48 часа след трансфекцията, се добавят изследваните съединения в различни концентрации и 24 nM [³H] дексаметазон (Pharmacia) в среда DMEM. Клетките се инкубират 90 минути при 37 °C в атмосфера с 5 % CO₂, промиват се три пъти с буфера PBS (Sigma), охлаждат се до 4 °C (pH = 7.4) и след това се лизират в Tris буфер (pH = 8.0) (Sigma) с 0.2 % SDS (Sigma). След добавяне на сцинтилационна течност UltimaGold XR (Packard), се отчита остатъчната радиоактивност в β-сцинтилационен брояч Tricarb (Packard).

Съединенията 9, 10 и 27 са способни да се конкурират с радиоактивния дексаметазон в сайта на свързване на глюкокортикоидния рецептор.

Изследване на въвеждането на стероид в клетки

Клетки CHO и COS-1 се култивират до сливане в 75 cm³ колби в среда Ham's F 12 (Life Technologies) с 10 % FBS (CHO) или в среда DMEM с 10 % FBS (COS-1). 1 μM радиоактивно съединение 10 с обща активност 2 μCi се добавя върху клетките и се инкубира 90 минути при 37 °C в атмосфера с 5 % CO₂. Клетъчната супернатанта се събира, клетките се лизират и след това се отчита радиоактивността в клетъчния лизат както и в клетъчната супернатанта. Съединение 10 е способно да се акумулира в клетките в по-голяма концентрация от тази в супернатантата.

Изследване на инхибирането на пролиферацията на Т-клетъчен хибридом 13 на мишка като резултат от апоптозна индукция.

В плоча с 96 гнезда се извършва трикратно разреждане на изследвания стероид в среда RPMI (Imunoloski zavod) с 10 % PBS. Към разтворите на съединенията се добавят 20 000 клетки на гнездо и се инкубира цяла нощ при 37 °C в атмосфера с 5 % CO₂, след това се добавя 1 μCi [³H] тимидин (Pharmacia) и се инкубира допълнително 3 часа. Клетките се събират чрез всмукване над филтър DF/C (Packard). Във всяко гнездо се добавя 30 μl сцинтилационна течност Microscint O (Packard) и въведената радиоактивност се измерва в β-сцинтилационен брояч (Packard). Специфичната апоптозна индукция чрез глюкокортикоиди се доказва посредством противодействащото инхибиране на пролиферацията с mifepristone (Sigma).

Съединения 8, 9, 10 и 27 показват инхибиране на пролиферацията на клетъчен хибридом 13.

Изследване инхибирането на производството на интерлевкин-2

Върху плоча с 96 гнезда (Nunc) се добавят 15 ng антитела 2C11 (PharMingen) на всяко гнездо и се оставят да се адсорбират в буфер PBS (pH = 7.4) цяла нощ при 4 °C. PBS се отстранява, плочата се промива със среда RPMI и след това се добавят 50 000 клетки на гнездо и се инкубира в средата с и без разреждане на изследваните съединения. Концентрацията на IL-2 в супернатантата се измерва чрез ELISA, специфичен за IL-2 в мишка (R & D Systems).

Съединенията 9, 10 и 27 показват инхибиране на производството на интерлевкин-2 предизвикано посредством стимулирането през рецептор CD3.

Таблица 2

Съединение	Свързване на глюкокортикоидния рецептор	Индукция на апоптоза на клетки H13	Инхибиране на синтеза на IL-2
5	ND	-	-
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	ND	-	-
27	+	+	+
дексаметазон	+	+	+

ND = не е определено

Модел на ушен оток предизвикан от кротоново масло

Мъжки плъхове Sprague Dawley с телесно тегло 200-250 g произволно се разделят на групи, маркират се и се измерва началната дебелина на ушите с цифров шублер. Към контролната група се прилага 50 μ l разтворител (ацетон, Kemika) на ухо. По същия начин също се прилагат изследваното съединение в доза 1 mg/ухо или стандартното (1 mg/ухо дексаметазон, Krka) разтворени в ацетон. Тридесет минути по-късно се предизвиква оток на ухото с 20 % кротоново масло (Sigma). Максималната интензивност на възпалението се достига пет часа след приложението на кротоново масло. Процента на инхибиране на отока на ухото се определя чрез сравняване на ушите на обработените животни и единствените контроли. В този модел беше изследвано съединението 10, което показва подобна активност както изследвания стандарт.

Модел на белодробна еозинофилия в мишка

Мъжки мишки Balb/C с телесно тегло 20-25 g произволно се разделят в групи. Те стават чувствителни чрез i.p. инжектиране на яйчен албумин (OVA, Sigma) в началния ден и на четиринадесетия ден. На двадесетия ден мишките се подлагат на провокативен тест чрез i.p. приложение на OVA (положителна контрола или изследвани групи) или PBS (отрицателна контрола). 48 часа след i.p. приложение на OVA, животните се анестизират и белите дробове се промиват с 1 ml PBS. Клетките се отделят в центрофуза Cytospin 3 (Shandon). Клетките се оцветяват в Diff-Quick (Dade) и процентът на еозинофилите се определя чрез диференциално броене на най-малко 100 клетки.

Като стандартни субстанции се използват fluticasone и beclomethasone при положителна и отрицателна контрола.

Съединенията се прилагат ежедневно i.p. или i.p. в различни дози 2 дни преди провокативен тест и след завършването на теста.

Съединения 8, 9 и 10 статистически значително (t-тест, $p < 0.05$) редуцират броя на еозинофилите в миешото средство на белия дроб по отношение на положителната контрола.

Въздействие на съединения върху тимусното тегло

Мъжки плъхове Sprague Dawley с телесно тегло 200 g се разделят произволно в групи по шест животни. На анестизирани животни се имплантират s.c. дорзално стерилизирани претеглени пелети на филтърна хартия. Пелетите в контролната група са импрегнирани с ацетон, докато в изследваните групи те са импрегнирани с едно от двете вещества, стандартното (преднизолон, Sigma) или с съединението 10. След седем дни животните се приспиват и техните тимуси се изолират и претеглят. Ефектите върху целия организъм се оценяват чрез сравняване на тимусното тегло на изследваните и контролните групи.

Стандартното вещество статистически значително редуцира тимусните тегла по отношение на контролата, докато съединението 10 не въздейства на тимусните тегла.

Методи за получаване с примери

Настоящото изобретение е илюстрирано, но по никакъв начин ограничено, със следните примери.

Пример 1

Междинно съединение M11, в което R₄ представлява кладинозна група (9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-хомоеритромицин А)

Към разтвор на 9-дезоксо-9а-аза-9а-(β-цианоетил)-9а-хомоеритромицин А (3 g; 3.8 mmole) в етанол (100 ml) се добавят 500 mg PtO₂. Реакцията се извършва в автоклав в продължение на 2 дни под налягане 40 bar. След това, реакционната смес се филтрува и етанола се изпарява във въртящ се изпарител. Остатъкът се пречиства в колона със силикагел (елуент: CH₃OH : CH₂Cl₂ : NH₄OH = 50 : 30 : 2). Получават се 700 mg чист продукт. MS(ES⁺):793 (MH⁺).

Междинно съединение M11, в което R₄ представлява хидроксилна група

Междинното съединение M11 се получава съгласно метода описан в пример 1 от 3-декладинозил-9-дезоксо-9а-аза-9а-(β-цианоетил)-9а-хомоеритромицин А (3.5 g; 5.55 mmole). Получават се 985 mg от продукта. MS(ES⁺):635 (MH⁺).

Пример 2

Междинно съединение M7, в което R₄ представлява кладинозна група

Към разтвор на 5-бромовалерианова киселина (1.282 g; 7.07 mmole) в сух CH₂Cl₂ (10 ml), се добавят 1 ml (7.23 mmole) триетиламин, 868 mg (7.10 mmole) 4-диметил-аминопиридин и 0.940 ml (7.63 mmole) пивалошов хлорид. Разтворът се разбърква 2 часа при стайна температура в поток от аргон и след това се добавя

разтвор на азитромицин (2 g; 2.67 mmole) в 10 ml сух CH_2Cl_2 . Реакционната смес се разбърква три дни при стайна температура. След това, към реакционната смес се добавят 60 ml наситен разтвор на NaHCO_3 и слоевете се разделят. Водният слой се екстрахира два пъти с 40 ml CH_2Cl_2 . Събраните органични екстракти се промиват с наситен разтвор на NaCl , сушат се над K_2CO_3 и се изпаряват във въртящ се изпарител. Полученият маслообразен продукт се пречиства в колона със силикагел (елуент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{NH}_4\text{OH} = 90 : 9 : 1.5$). Получават се 511 mg чист продукт. $\text{MS}(\text{ES}^+)$: 912 (MH^+).

Междинните съединения M7 и M9 се получават съгласно метода описан в пример 2.

Междинно съединение M7, в което R_4 представлява хидроксилна група

Междинното съединение M7 се получава от 3-декладинозил азитромицин (1 g; 1.71 mmole) и 5-бромовалерианова киселина (929 mg; 5.13 mmole). Получават се 400 mg от продукта. $\text{MS}(\text{ES}^+)$:754 (MH^+).

Междинно съединение M9

Междинното съединение M9 се получава от 2'-ацетил-3-декладинозил азитромицин (1.1 g; 1.70 mmole) и 5-бромовалерианова киселина (921 mg; 5.09 mmole). Получават се 329 mg от продукта. $\text{MS}(\text{ES}^+)$:795 (MH^+).

Пример 3

Съединение 1

Към суспензия на 9 α -хлоро-6 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (100 mg; 0.29 mmole) в сух CH₂Cl₂ (5 ml) охладена до 0 °C под аргон, се добавят 0.380 ml (2.73 mmole) триетиламин, 80 mg (0.59 mmole) 1-хидроксибензотриазол, 230 mg (0.29 mmole) 9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-9 α -хомоеритромицин А и 235 mg (1.23 mmole) 1-(3-диметиламинопропил)-3-етил-карбодимид хидрохлорид. Реакционната смес се разбърква 24 часа при стайна температура в поток от аргон, след това се изпарява до по-малък обем във въртящ се изпарител и се пречиства в колона със силикагел. (елуент: CHCl₃ : CH₃OH : NH₄OH = 6 : 1 : 0.1). Получават се 224 mg бели кристали. (Таблица 1).

Съединения 2-12 се получават от 9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-9 α -хомоеритромицин А и съответната стероидна киселина съгласно метода описан в пример 3 и изложен в таблица 1.

Съединение 2

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-9 α -хомоеритромицин А (230 mg; 0.29 mmole) и 11 β ,17 α -дихидроксиандроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (100 mg; 0.29 mmole), се получават бели кристали (285 mg).

Съединение 3

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-9 α -хомоеритромицин А (197 mg; 0.25 mmole) и 11 β -хидрокси-17 α -метоксиандрост-4-ен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (90 mg; 0.25 mmole), се получават бели кристали (115 mg).

Съединение 4

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ -аминопропил)-9а-хомоеритромицин А (174 mg; 0.22 mmole) и 9 α -флуоро-11 β -хидрокси-16 α -метил-андроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (80 mg; 0.22 mmole), се получават бели кристали (224 mg).

Съединение 5

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ -аминопропил)-9а-хомоеритромицин А (230 mg; 0.29 mmole) и 11 β -хидроксиандрост-4-ен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (96 mg; 0.29 mmole), се получават бели кристали (238 mg).

Съединение 6

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ -аминопропил)-9а-хомоеритромицин А (230 mg; 0.29 mmole) и 9 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидроксиандроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (106 mg; 0.29 mmole), се получават бели кристали (225 mg).

Съединение 7

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ -аминопропил)-9а-хомоеритромицин А (230 mg; 0.29 mmole) и 6 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-андроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (110 mg; 0.29 mmole), се получават бели кристали (107 mg).

Съединение 8

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ -аминопропил)-9а-хомоеритромицин А (230 mg; 0.29 mmole) и 11 β ,17 α -

дихидроксиандрост-4-ен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (100 mg; 0.29 mmole), се получават бели кристали (75 mg).

Съединение 9

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-9 α -хомоеритромицин А (230 mg; 0.29 mmole) и 6 α ,9 α -дифлуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метиландроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (115 mg; 0.29 mmole), се получават бели кристали (258 mg).

Съединение 10

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-9 α -хомоеритромицин А (230 mg; 0.29 mmole) и 9 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метиландроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (110 mg; 0.29 mmole), се получават бели кристали (224 mg).

Съединение 11

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-9 α -хомоеритромицин А (197 mg; 0.24 mmole) и 9 α -хлоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метиландроста-1,4-диен-3-он-17 β -карбоксилна киселина (96 mg; 0.24 mmole), се получават бели кристали (170 mg).

Съединение 12

Чрез взаимодействие на 9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-9 α -хомоеритромицин А (230 mg; 0.29 mmole) и 17 α -хидроксиандрост-4-ен-3,11-дион-17 β -карбоксилна киселина (100 mg; 0.29 mmole), се получават бели кристали (247 mg).

Пример 4

Съединение 13

Смес от 6 α ,9 α -дифлуоро-11 β ,17 α -трихидрокси-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина-16,17-ацетонид (104 mg; 0.24 mmole), диизопропилетиламин (45 ml, 0.26 mmole), 1-хидроксибензотриазол (65 mg; 0.48 mmole), 9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-3-етил-карбодимид хидрохлорид (184 mg; 0.96 mmole) в сух DMF (10 ml) се загрява на обратен хладник докато се разбърква при 100 °C в аргонова атмосфера. След това, реакционната смес се охлажда и се изпарява във въртящ се изпарител. Остатъкът се пречиства в колона със силикагел (елуент: CHCl₃ : CH₃OH : NH₄OH = 6 : 1 : 0.1) за да се получи чист продукт (Таблица 1).

Съединение 14

Съединение 14 се получава съгласно метода описан в пример 4 от 6 α ,9 α -дифлуоро-11 β ,16 α ,17 α -трихидрокси-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина-16,17-ацетонид (104 mg; 0.24 mmole) и 3-декладинозил-9-дезоксо-9 α -аза-9 α -(γ -аминопропил)-9 α -хомоеритромизин А (150 mg; 0.24 mmole). Получават се 60 mg от продукта (Таблица 1).

Пример 5

Съединение 15

Към суспензия на 9 α -хлоро-6 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (110 mg; 0.27 mmole) в сух CH₂Cl₂ (5 ml) охладена до 0 °C под аргон, се

добавят 0.348 ml (2.5 mmole) триетиламин, 73 mg (0.54 mmole) 1-хидроксибензотриазол, 169 mg (0.27 mmole) 3-декладинозил-9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-хомоеритромицин А и 215 mg (1.12 mmole) 1-(3-диметиламинопропил)-3-етил-карбодимид хидрохлорид.

Реакционната смес се разбърква 24 часа при стайна температура изпарява се до по-малък обем във въртящ се изпарител и се пречиства в колона със силикагел (елуент: $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH} : \text{NH}_4\text{OH} = 6 : 1 : 0.1$). Получават се 235 mg бели кристали (Таблица 1).

Съединения 16-19 се получават съгласно метода описан в пример 5 и са изложени в таблица 1.

Съединение 16

Чрез взаимодействие на 6α-флуоро-11β,17α-дихидрокси-16α-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17β-карбоксилна киселина (90 mg; 0.24 mmole) и 3-декладинозил-9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-хомоеритромицин А (150 mg; 0.24 mmole), се получават бели кристали (138 mg).

Съединение 17

Чрез взаимодействие на 6α,9α-дифлуоро-11β,17α-дихидрокси-16α-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17β-карбоксилна киселина (94 mg; 0.24 mmole) и 3-декладинозил-9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-хомоеритромицин А (150 mg; 0.24 mmole), се получават бели кристали (163 mg).

Съединение 18

Чрез взаимодействие на 11β,17α-дихидроксиандрост-4-ен-3-он-17β-карбоксилна киселина (84 mg; 0.24 mmole) и 3-декладинозил-9-

дезоксо-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-хомоеритромицин А (150 mg; 0.24 mmole), се получава бели кристали (112 mg).

Съединение 19

Чрез взаимодействие на 9α-флуоро-11β,17α-дихидрокси-16α-метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17β-карбоксилна киселина (110 mg; 0.29 mmole) и 3-декладинозил-9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-хомоеритромицин А (185 mg; 0.29 mmole), се получава бели кристали (155 mg).

Пример 6

Съединение 20

Към суспензия на стереоизомерна киселина (20 R,S)-11β,17,20-трихидрокси-3-оксоандроста-1,4-диен-21-карбоксилна киселина (200 mg; 0.53 mmole) в сух CH₂Cl₂ (5 ml) под аргон, се добавят 0.760 ml триетиламин, 160 mg (1.2 mmole) 1-хидроксибензотриазол, 460 mg (0.58 mmole) 9-дезоксо-9а-аза-9а-(γ-аминопропил)-9а-хомоеритромицин А и 470 mg (2.45 mmole) 1-(3-диметиламинопропил)-3-етил-карбодимид хидрохлорид. Реакционната смес се разбърква 24 часа при стайна температура, след това се изпарява до по-малък обем във въртящ се изпарител и се пречиства в колона със силикагел (елуент: CHCl₃ : CH₃OH : NH₄OH = 6 : 1 : 0.1). Получават се 405 mg бели кристали (Таблица 1).

Пример 7

Съединение 21

Към разтвор на 9 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (135 mg; 0.35 mmole) в сух DMF (3 ml) се добавя калиев карбонат (49 mg; 0.35 mmole). Реакционната смес се разбърква при 0 °C в поток от аргон и след това се добавя разтвор на 311 mg (0.39 mmole) междинно съединение M9 в 4 ml сух DMF. След разбъркване в продължение на 5 дни при стайна температура, DMF се изпарява във въртящ се изпарител и остатъкът се пречиства в колона със силикагел (елуент: CHCl₃ : CH₃OH : NH₄OH = 10 : 1 : 0.1). Получават се 53 mg от чистия продукт (Таблица 1).

Пример 8

Съединение 22

Към разтвор на 6 α ,9 α -дифлуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (100 mg; 0.25 mmole) в сух DMF (3 ml) се добавя калиев карбонат (35 mg; 0.25 mmole). Реакционната смес се разбърква при 0 °C в поток от аргон и след това се добавя разтвор на 252 mg (0.28 mmole) междинно съединение M7, където R₄ представлява кладиноз, в 4 ml сух DMF. След разбъркване в продължение на 2 дни при стайна температура, DMF се изпарява във въртящ се изпарител и остатъкът се пречиства в колона със силикагел (елуент: CHCl₃ : CH₃OH : NH₄OH = 12 : 1 : 0.1). Получават се 42 mg от чистия продукт (Таблица 1).

Съединенията 23 и 24 се получават съгласно метода описан в пример 8 и са изложени в таблица 1.

Съединение 23

Чрез взаимодействие на 9 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (99 mg; 0.26 mmole) и 285 mg (0.31 mmole) междинно съединение M7, където R₄ представлява кладиноз, се получават бели кристали (42 mg).

Съединение 24

Чрез взаимодействие на 9 α -хлоро-6 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (81 mg; 0.20 mmole) и 222 mg (0.24 mmole) междинно съединение M7, където R₄ представлява кладиноз, се получават бели кристали (54 mg) (Таблица 1).

Пример 9

Съединение 25

Към разтвор на 9 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (83 mg; 0.22 mmole) в сух DMF (3 ml) се добавя калиев карбонат (30 mg; 0.22 mmole). Реакционната смес се разбърква при 0 °C в поток от аргон и след това се добавя разтвор на 182 mg (0.24 mmole) междинно съединение M7, където R₄ представлява хидроксилна група, в 4 ml сух DMF. След разбъркване в продължение на 24 часа при стайна температура, DMF се изпарява във въртящ се изпарител и остатъкът се пречиства в колона със силикагел (елуент: CHCl₃ : CH₃OH : NH₄OH = 10 : 1 : 0.1). Получават се 57 mg от чистия продукт .

Съединенията 26 и 27 се получават съгласно метода описан в пример 9 и са изложени в таблица 1.

Съединение 26

Чрез взаимодействие на 6 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (85 mg; 0.22

mmole) и 225 mg (0.25 mmole) междинно съединение M7, където R₄ представлява хидроксилна група, се получават бели кристали (20 mg).

Съединение 27

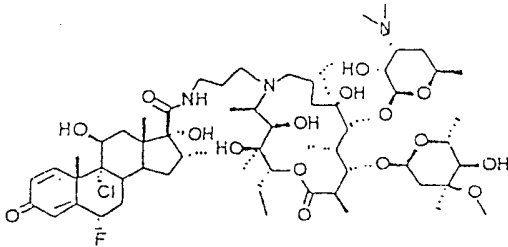
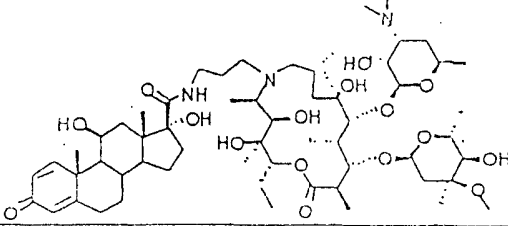
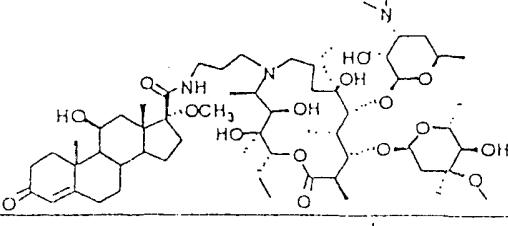
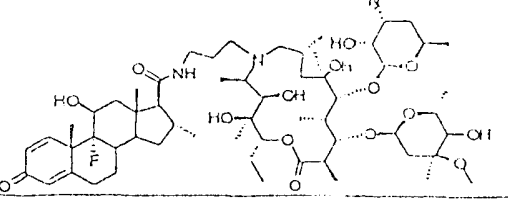
Чрез взаимодействие на 9 α -хлоро-6 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (100 mg; 0.24 mmole) и 200 mg (0.26 mmole) междинно съединение M7, където R₄ представлява хидроксилна група, се получават бели кристали (59 mg).

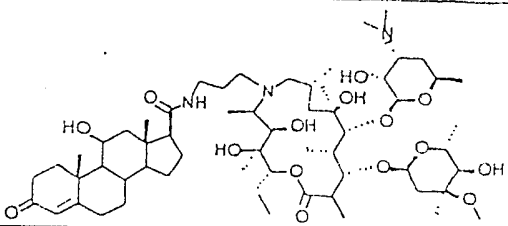
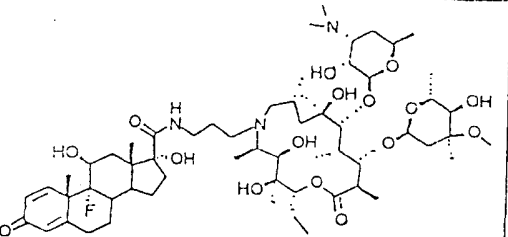
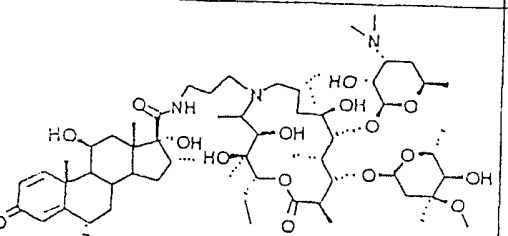
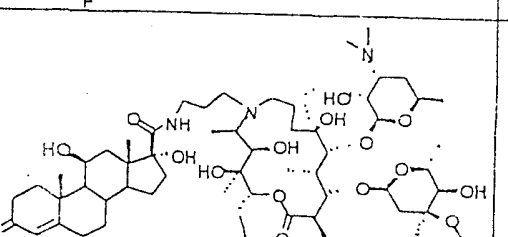
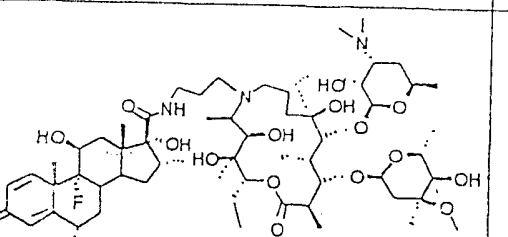
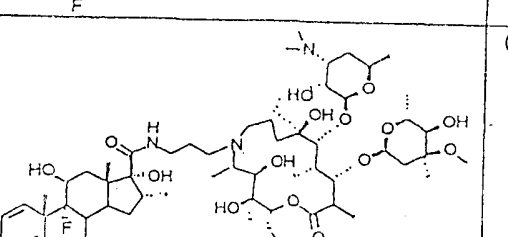
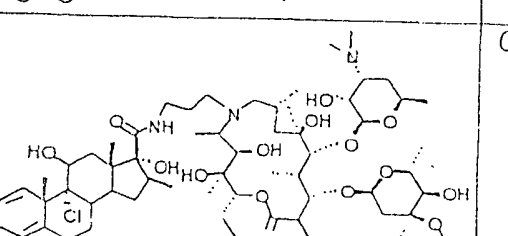
Пример 10

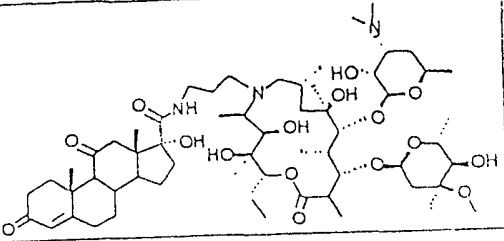
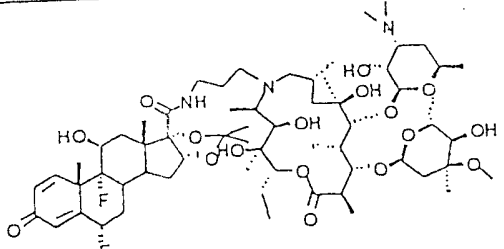
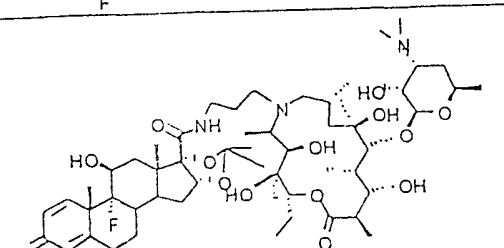
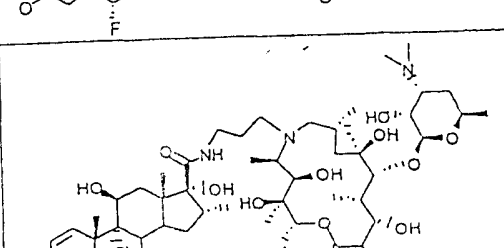
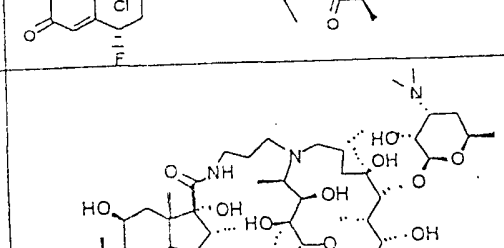
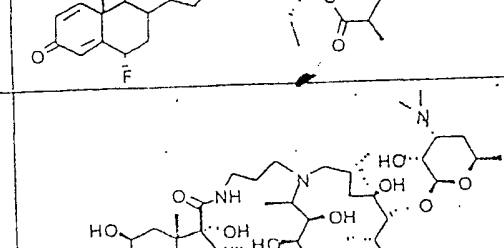
Съединение 28

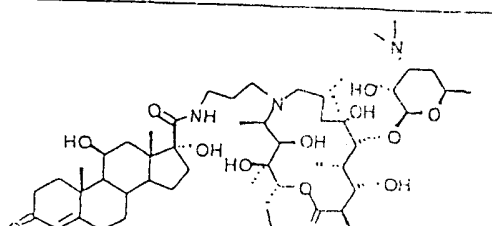
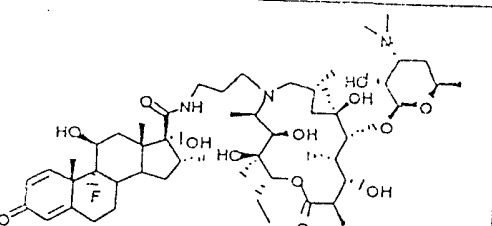
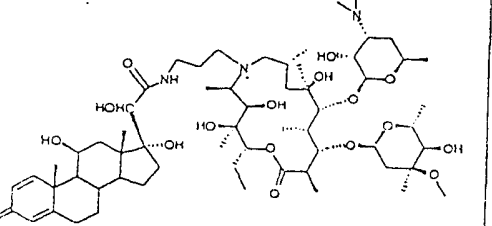
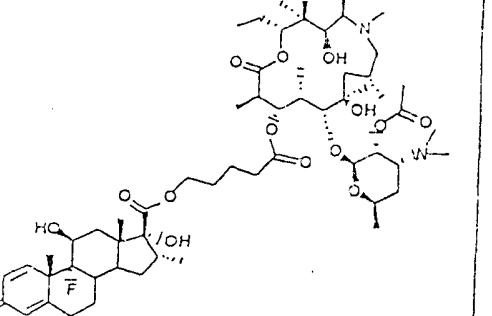
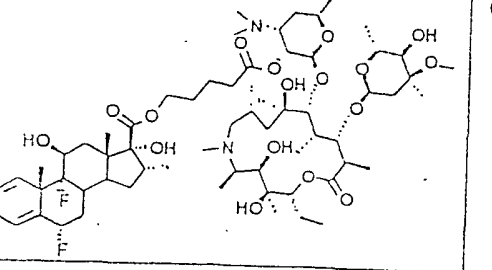
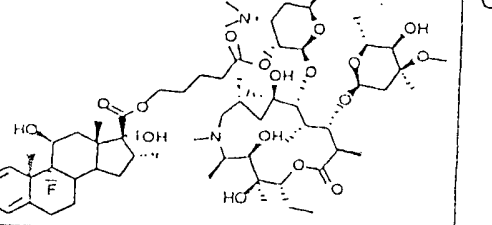
Към разтвор на 9 α -флуоро-11 β ,17 α -дихидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -карбоксилна киселина (80 mg; 0.21 mmole) в сух DMF (3 ml) се добавя калиев карбонат (30 mg; 0.21 mmole). Реакционната смес се разбърква един час при стайна температура в поток от аргон и след това се добавя разтвор на 163 mg (0.23 mmole) 3-О-декладинозил-6-О-метил-3-оксоеритромицин-9-О-(2-бромоетил)оксим в 4 ml сух DMF. Реакционната смес се загрева 4 часа при 100 °C. След това се охлажда до стайна температура и се добавят 40 ml етил-ацетат и вода (1 : 1). Органичният слой се отделя, промива се с вода и се суши над безводен калиев карбонат. Остатъкът се пречиства в колона със силикагел с разтворителна система хлороформ : метанол : амоняк = 10 : 1 : 0.1. Получават се 160 mg бели кристали (Таблица 1).

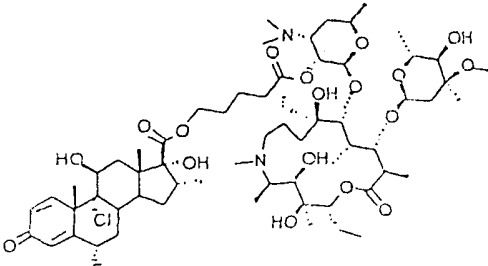
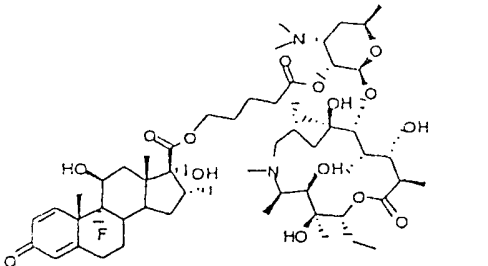
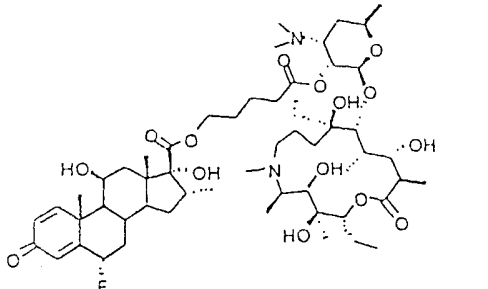
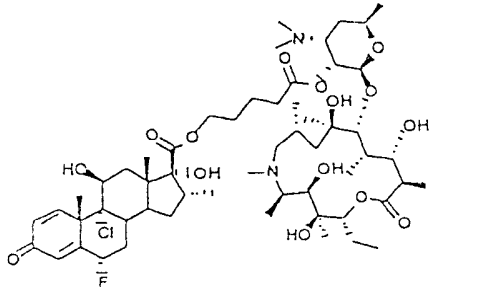
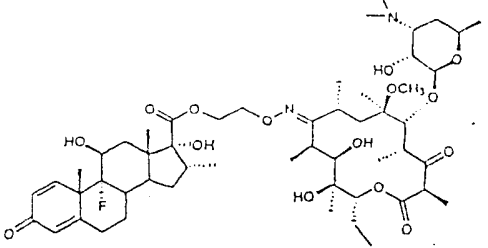
Таблица 1

Съед.	Структура	Молекулна формула	Т.т. (°C)	MH ⁺ (ES ⁺)
1		$C_{61}H_{101}ClFN_3O_{16}$	194-202	1187
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

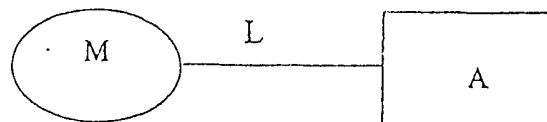
12		$C_{60}H_{101}N_3O_{16}$	-	1121
13		$C_{63}H_{103}F_2N_3O_{17}$	178	1212
14		$C_{55}H_{89}F_2N_3O_{14}$	-	1055
15		$C_{53}H_{87}ClFN_3O_{13}$	130-132	1086
16		$C_{53}H_{88}FN_3O_{13}$	202-204	995
17		$C_{53}H_{87}F_2N_3O_{13}$	182	1013

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		$C_{64}H_{104}F_2N_2O_{18}$	159-160	1228
23		$C_{64}H_{105}FN_2O_{18}$	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

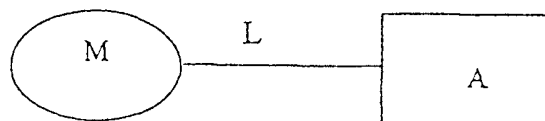
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединения, техните соли и солвати представени чрез структурата I

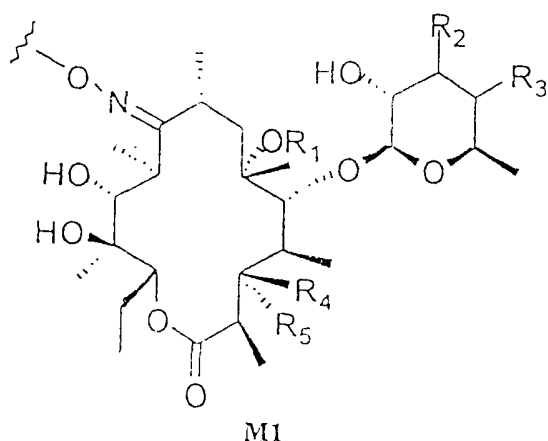


характеризиращи се с това, че M представлява макролидна подгрупа притежаваща свойството акумулиране във възпалени клетки, A представлява противо-възпалителна подгрупа, която може да бъде стероидна или нестероидна и L представлява верига свързваща M и A, и подобро терапевтично действие на тези съединения при лечението на възпалителни заболявания и състояния.

2. Съединения, техните соли и солвати представени чрез структурата I



характеризиращи се с това, че M представлява макролидна подгрупа представена чрез формулите



където

R_1 е водород или метилова група,

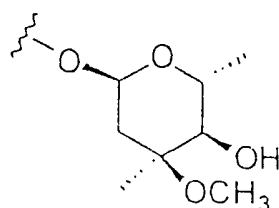
R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е амино група представена чрез подструктурата

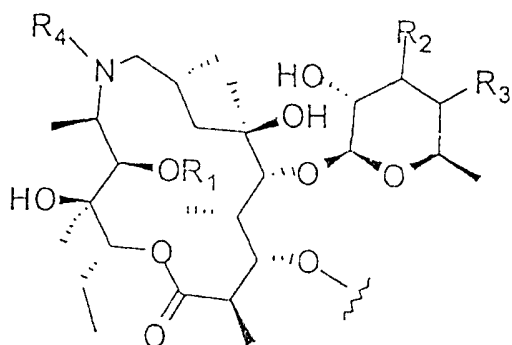


където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг, водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е хидроксилна или кладинозилова група представена от структурата



R_4 и R_5 могат също заедно да образуват карбонилна група, при условие, че R_1 тогава е метилова група,



M2

където

R_1 е водород или метилова група,

R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е amino група представена чрез подструктурата

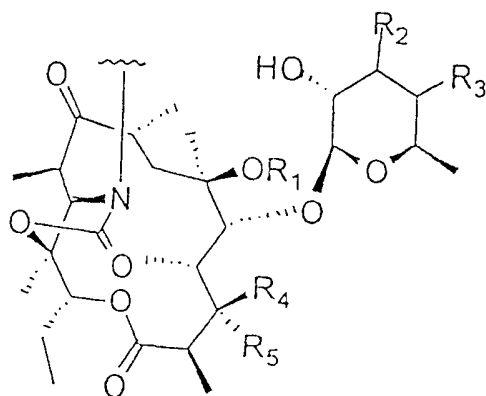


където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг,

водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която

има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 може да бъде някаква алкилова група, която има 1-4 въглеродни атоми, за предпочитане метилова група ;



M3

където

R_1 е водород или метилова група,

R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е амино група представена чрез подструктурата

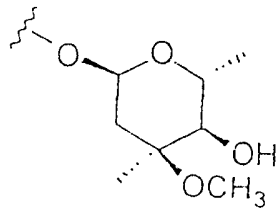


където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг,

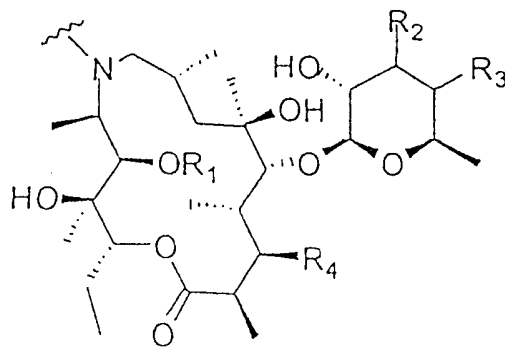
водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която

има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е хидроксилна или кладинозилова група представена чрез структурата



R_4 и R_5 могат също заедно да образуват карбонилна група, при условие, че R_1 тогава е метилова група,



M4

където

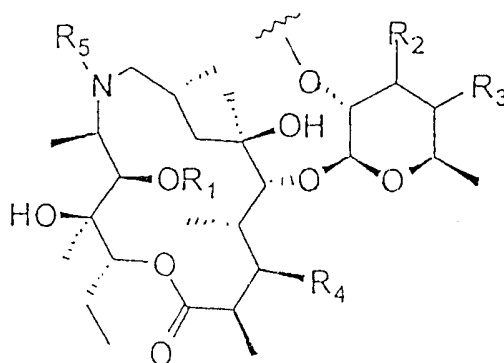
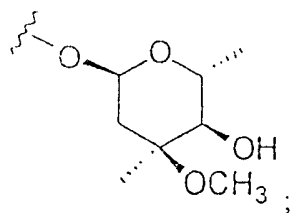
R_1 е водород или метилова група,

R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е амино група представена чрез подструктурата



където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг, водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R₃ тогава е водород, R₄ е хидроксилна или кладинозилова група представена чрез структурата



M5

където

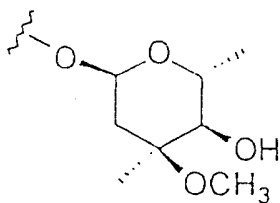
R₁ е водород или метилова група,

R₂ и R₃, и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

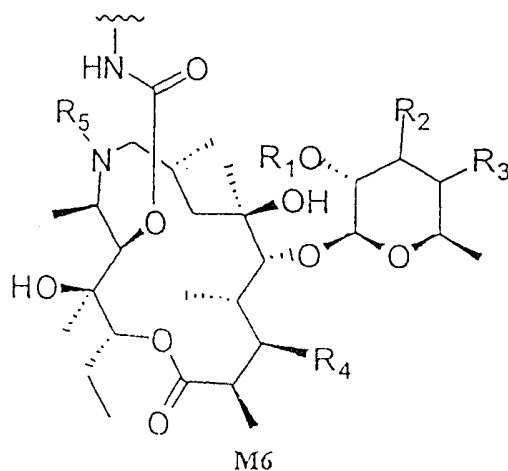
R₂ е амино група представена чрез подструктурата



където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг, водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R₃ тогава е водород, R₄ е хидроксилна или кладинозилова група представена чрез структурата



R_5 може да бъде някаква алкилова група която има 1-4 въглеродни атоми, за предпочитане метилова група,



където

R_1 е водород или ацетилова група,

R_2 и R_3 , и двата радикала, са водород или заедно образуват връзка, или

R_2 е амино група представена чрез подструктурата

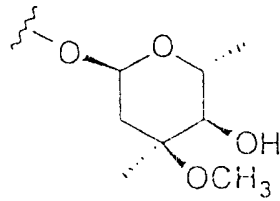


където R' и R'' могат да бъдат, независимо един от друг,

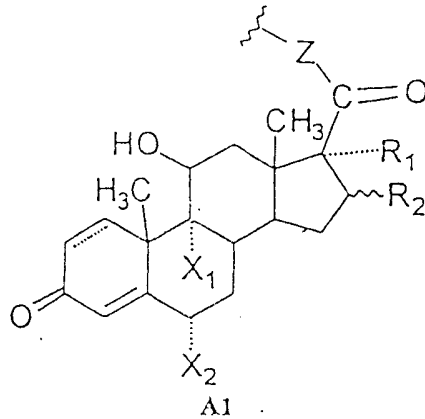
водород или някаква алкилова или циклоалкилова група която

има 1-6 въглеродни атоми, при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е хидроксилна или кладинозилова група представена чрез структурата



R_5 може да бъде алкилова група която има 1-4 въглеродни атоми,
за предпочитане метилова група,
и А представлява противо-възпалителна подгрупа представена чрез
формулите:



където Z представлява кислород или NH група, R_1 е водород или
хидроксилна или O-ацилова или O-алкилова група,

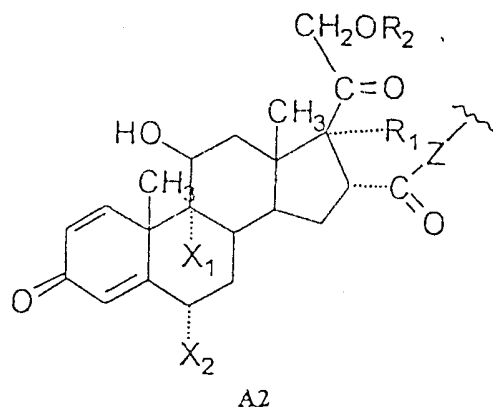
R_2 представлява водород или метилова група, която може да бъде
ориентирана в α - или β -позиция,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

с халоген означаващ флуор, хлор или бром,

1,2-позиция може да представлява двойна или единична въглерод-въглеродна връзка,



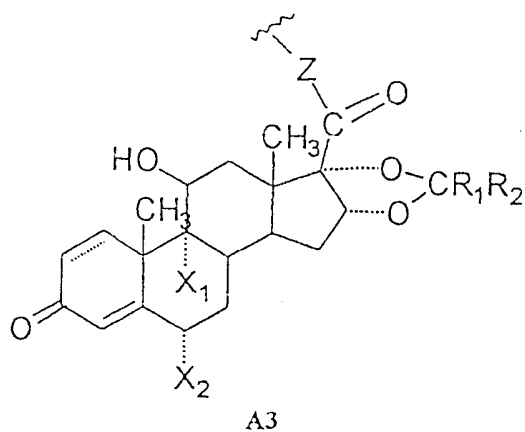
където Z представлява кислород или NH група, R_1 е водород или хидроксилна или O-ацилова или O-алкилова група,

R_2 представлява водород или ацилова група,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

при който халоген означава флуор, хлор или бром,



или нейни стереоизомерни форми, където 1,2-позиция представлява наситена или ненаситена двойна връзка, където Z представлява кислород или NH група,

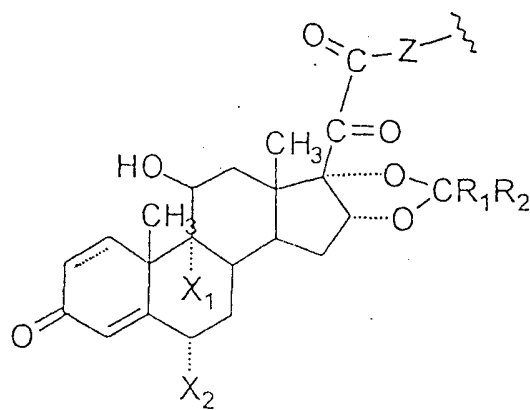
R_1 представлява водород, права или разклонена въглеродна верига която има 1-4 въглеродни атоми,

R_2 представлява водород, права или разклонена въглеродна верига която има 1-10 въглеродни атоми, при условие че R_1 и R_2 не са едновременно водород,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

при който халоген означава флуор, хлор или бром;



A4

или нейни стереоизомерни форми, където 1,2-позицията представлява наситена или ненаситена двойна връзка, където Z представлява кислород или NH група,

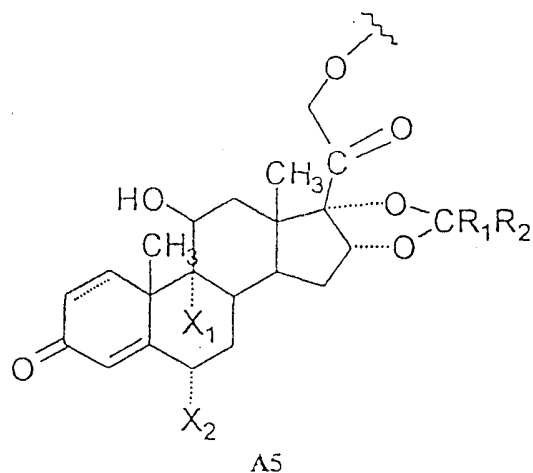
R_1 представлява водород, права или разклонена въглеродна верига която има 1-4 въглеродни атоми,

R_2 представлява водород, права или разклонена въглеродна верига която има 1-10 въглеродни атоми, при условие че R_1 и R_2 не са едновременно водород,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

при който халоген означава флуор, хлор или бром;



или нейни стереоизомерни форми, където 1,2-позицията представлява наситена или ненаситена двойна връзка,

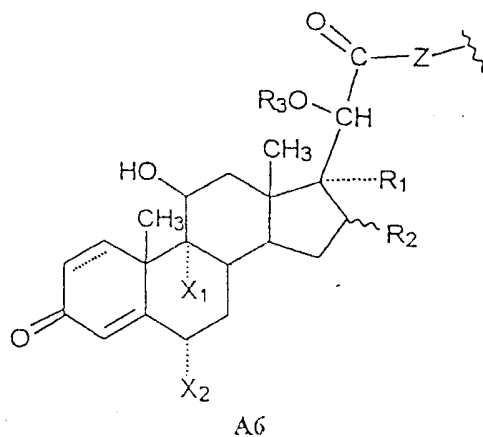
R_1 представлява водород, права или разклонена въглеводородна верига която има 1-4 въглеродни атоми,

R_2 представлява водород, права или разклонена въглеводородна верига която има 1-10 въглеродни атоми, при условие че R_1 и R_2 не са едновременно водород,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген,

при който халоген означава флуор, хлор или бром;



където Z представлява кислород или NH група, R₁ е водород или хидроксилна група със свободен водород или хидроксилна група или O-ацилова или O-алкилова група,

R₂ представлява водород или метилова група, която може да бъде ориентирана в α- или β-позиция,

R₃ представлява водород или радикал на киселина който има 1-4 въглеродни атоми,

X₁ е водород или халоген,

X₂ е водород или халоген,

при който халоген означава флуор, хлор или бром,

1,2-позиция може да представлява двойна или единична въглерод-въглеродна връзка,

и L представлява верига с формулата



където R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ могат да бъдат водород, C₁₋₄ алкилова, арилова, метокси, халогенова, хидрокси или меркапто групи, където n е 1-10, и една или повече -CR₃R₄- групи могат да бъдат заместени с кислород, сяра, ароматни ядра или амино група допълнително носеща водород или C₁₋₄ алкилова или арилова група при условие, че най-малко една метиленова група е разположена в края на свързващата L група.

3. Съединение и сол съгласно претенции 1 и 2, характеризиращи се с това, че макролидната подгрупа M от структурата I е представена от общата структура M1, където R₁ е метилова група,

R_2 е диметиламино група,

при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е клагноз,

R_4 и R_5 могат също заедно да образуват карбонилна група,

и стероидната подгрупа на структурата I е представена чрез една от структурите A1 до A4 и A6,

където A1 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

R_1 е хидроксилна група която може да има свободен водород или е допълнително алкилирана с алкилова група R' която има 1-4

въглеродни атоми, за предпочитане метилова група,

R_2 е водород или метилова група,

X_1 е водород или флуор,

X_2 е водород,

където A2 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

R_1 е водород,

R_2 е водород,

X_1 е флуор,

X_2 е водород,

където A3 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

1,2-позиция е ненаситена,

R_1 и R_2 са метилови групи,

X_1 е флуор,

X_2 е флуор,

където A4 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,
 1,2-позиция е ненаситена,
 R_1 и R_2 са метилови групи,
 X_1 е флуор,
 X_2 е флуор,

където A_6 е определена както в претенции 1 и 2,
 където Z представлява кислород или NH група,
 1,2-позиция е двойна въглерод-въглеродна връзка,
 R_1 е хидроксилна група,
 R_2 е водород или метилова група в α - или β -позиция, за
 предпочитане в α -позиция,
 R_3 е водород,
 X_1 е водород, флуор или хлор,
 X_2 е водород или флуор,

където веригата L е означена както е определено в претенция 2,
 където R_1 до R_4 са водород и n е 1-10.

4. Съединение и сол съгласно претенции 1 и 2,
 характеризиращи се с това, че макролидната подгрупа M от
 структурата I е представена от общата структура M_2 , където
 R_1 е водород,
 R_2 е диметиламино група,
 при условие че R_3 тогава е водород,
 R_4 е метилова група,
 и стероидната подгрупа на структурата I е представена чрез една
 от структурите A_1 до A_4 и A_6 ,
 където A_1 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,
 R_1 е хидроксилна група която може да има свободен водород или е допълнително алкилирана с алкилова група R' която има 1-4 въглеродни атоми, за предпочитане метилова група,
 R_2 е водород или метилова група,
 X_1 е водород или флуор,
 X_2 е водород,

където A_2 е определена както в претенции 1 и 2,
 където Z представлява кислород или NH група,
 R_1 е водород,
 R_2 е водород,
 X_1 е флуор,
 X_2 е водород,

където A_3 е определена както в претенции 1 и 2,
 където Z представлява кислород или NH група,
 1,2-позиция е ненаситена,
 R_1 и R_2 са метилови групи,
 X_1 е флуор,
 X_2 е флуор,

където A_4 е определена както в претенции 1 и 2,
 където Z представлява кислород или NH група,
 1,2-позиция е ненаситена,
 R_1 и R_2 са метилови групи,
 X_1 е флуор,
 X_2 е флуор,

където A_6 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,
 1,2-позиция е двойна въглерод-въглеродна връзка,
 R_1 е хидроксилна група,
 R_2 е водород или метилова група в α - или β -позиция, за
 предпочитане в α -позиция,
 R_3 е водород,
 X_1 е водород, флуор или хлор,
 X_2 е водород или флуор,

където веригата L е означена както е определено в претенция 2,
 където R_1 до R_4 са водород и n е 1-10.

5. Съединение и сол съгласно претенции 1 и 2,
 характеризиращи се с това, че макролидната подгрупа M от
 структурата I е представена от общата структура $M3$, където
 R_1 е водород,
 R_2 е диметиламино група,
 при условие че R_3 тогава е водород,
 R_4 и R_5 могат също заедно да образуват карбонилна група,
 и стероидната подгрупа на структурата I е представена с една
 от структурите $A1$ до $A4$ и $A6$,
 където $A1$ е определена както в претенции 1 и 2,
 където Z представлява кислород или NH група,
 R_1 е хидроксилна група която може да има свободен водород или е
 допълнително алкилирана с алкилова група R' която има 1-4
 въглеродни атоми, за предпочитане метилова група,
 R_2 е водород или метилова група,
 X_1 е водород или флуор,
 X_2 е водород,

където A_2 е определена както в претенции 1 и 2,
където Z представлява кислород или NH група,
 R_1 е водород,
 R_2 е водород,
 X_1 е флуор,
 X_2 е водород,

където A_3 е определена както в претенции 1 и 2,
където Z представлява кислород или NH група,
1,2-позиция е ненаситена,
 R_1 и R_2 са метилови групи,
 X_1 е флуор,
 X_2 е флуор ,

където A_4 е определена както в претенции 1 и 2,
където Z представлява кислород или NH група,
1,2-позиция е ненаситена,
 R_1 и R_2 са метилови групи,
 X_1 е флуор,
 X_2 е флуор ,

където A_6 е определена както в претенции 1 и 2,
където Z представлява кислород или NH група,
1,2-позиция е двойна въглерод-въглеродна връзка,
 R_1 е хидроксилна група,
 R_2 е водород или метилова група в α - или β -позиция, за предпочитане в α -позиция ,
 R_3 е водород,

X_1 е водород, флуор или хлор,

X_2 е водород или флуор,

където веригата L е означена както е определено в претенция 2,

където R_1 до R_4 са водород и n е 1-10.

6. Съединение и сол съгласно претенции 1 и 2,

характеризирани се с това, че макролидната подгрупа M от структурата I е представена чрез общата структура $M4$, където R_1 е водород,

R_2 е диметиламино група,

при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е кладиноз или хидроксилна група,

и стероидната подгрупа на структурата I е представена с една от структурите $A1$ до $A4$ и $A6$,

където $A1$ е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

R_1 е хидроксилна група която може да има свободен водород или е допълнително алкилирана с алкилова група R' която има 1-4

въглеродни атоми, за предпочитане метилова група,

R_2 е водород или метилова група,

X_1 е водород или флуор,

X_2 е водород,

където $A2$ е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

R_1 е водород,

R_2 е водород,

X_1 е флуор,

X_2 е водород,

където A_3 е определена както в претенции 1 и 2,
 където Z представлява кислород или NH група,
 1,2-позиция е ненаситена,
 R_1 и R_2 са метилови групи,
 X_1 е флуор,
 X_2 е флуор,

където A_4 е определена както в претенции 1 и 2,
 където Z представлява кислород или NH група,
 1,2-позиция е ненаситена,
 R_1 и R_2 са метилови групи,
 X_1 е флуор,
 X_2 е флуор,

където A_6 е определена както в претенции 1 и 2,
 където Z представлява кислород или NH група,
 1,2-позиция е двойна въглерод-въглеродна връзка,
 R_1 е хидроксилна група,
 R_2 е водород или метилова група в α - или β -позиция, за
 предпочитане в α -позиция,
 R_3 е водород,
 X_1 е водород, флуор или хлор,
 X_2 е водород или флуор,

където веригата L е означена както е определено в претенция 2,
 където R_1 до R_4 са водород и n е 2-10.

7. Съединение и сол съгласно претенции 1 и 2, характеризиращи се с това, че макролидната подгрупа М от структурата I е представена чрез общата структура M5, където R_1 е водород,

R_2 е диметиламино група,

при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е кладаинозна или хидроксилна група,

R_5 е метилова група,

и стероидната подгрупа на структурата I е представена с една от структурите A1 до A4 и A6,

където A1 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

R_1 е хидроксилна група която може да има свободен водород или е допълнително алкилирана с алкилова група R' която има 1-4

въглеродни атоми, за предпочитане метилова група,

R_2 е водород или метилова група,

X_1 е водород или флуор,

X_2 е водород,

където A2 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

R_1 е водород,

R_2 е водород,

X_1 е флуор,

X_2 е водород,

където A3 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

1,2-позиция е ненаситена,

R_1 и R_2 са метилови групи,

X_1 е флуор,

X_2 е флуор,

където A_4 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

1,2-позиция е ненаситена,

R_1 и R_2 са метилови групи,

X_1 е флуор,

X_2 е флуор,

където A_5 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

1,2-позиция е двойна въглерод-въглеродна връзка,

R_1 е хидроксилна група,

R_2 е водород или метилова група в α - или β -позиция, за предпочитане в α -позиция,

R_3 е водород,

X_1 е водород, флуор или хлор,

X_2 е водород или флуор,

където веригата L е означена както е определено в претенция 2,

където R_1 до R_4 са водород и n е 2-10.

8. Съединение и сол съгласно претенции 1 и 2,

характеризиращи се с това, че макролидната подгрупа M от структурата I е представена чрез общата структура M_6 , където

R_1 е водород,

R_2 е диметиламино група,

при условие че R_3 тогава е водород,

R_4 е клагинозна или хидроксилна група,

R_5 е метилова група,

и стероидната подгрупа на структурата I е представена чрез една от предпочитаните структури A1 до A4 и A6,

където A1 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

R_1 е хидроксилна група която може да има свободен водород или е допълнително алкилирана с алкилова група R' която има 1-4

въглеродни атоми, за предпочитане метилова група,

R_2 е водород или метилова група,

X_1 е водород или флуор,

X_2 е водород,

където A2 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

R_1 е водород,

R_2 е водород,

X_1 е флуор,

X_2 е водород,

където A3 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

1,2-позиция е ненаситена,

R_1 и R_2 са метилови групи,

X_1 е флуор,

X_2 е флуор,

където A4 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

1,2-позиция е ненаситена,

R_1 и R_2 са метилови групи,

X_1 е флуор,

X_2 е флуор,

където A_6 е определена както в претенции 1 и 2,

където Z представлява кислород или NH група,

1,2-позиция е двойна въглерод-въглеродна връзка,

R_1 е хидроксилна група,

R_2 е водород или метилова група в α - или β -позиция, за предпочитане в α -позиция,

R_3 е водород,

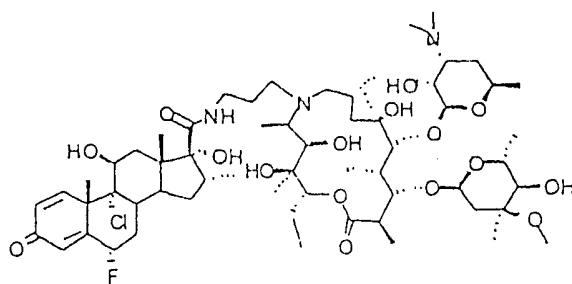
X_1 е водород, флуор или хлор,

X_2 е водород или флуор,

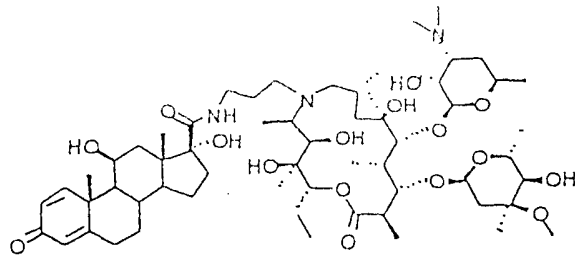
където веригата L е означена както е определено в претенция 2,

където R_1 до R_4 са водород и n е 2-10.

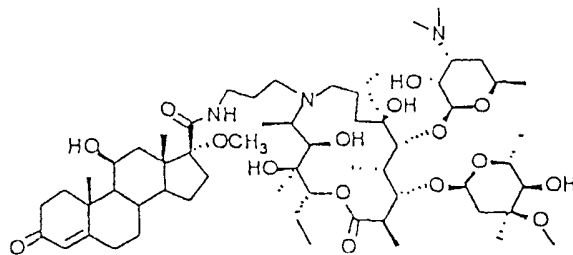
9. Съединение 1, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



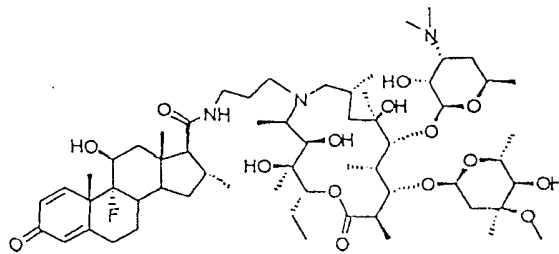
10. Съединение 2, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



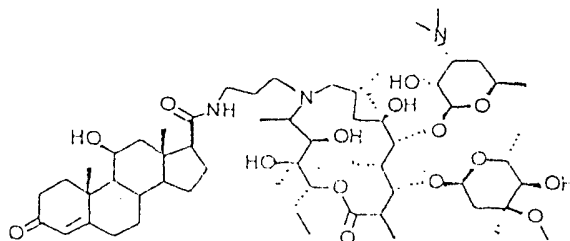
11. Съединение 3, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



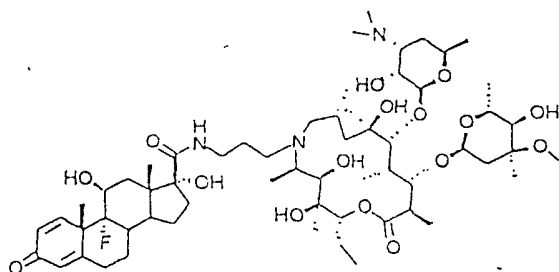
12. Съединение 4, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



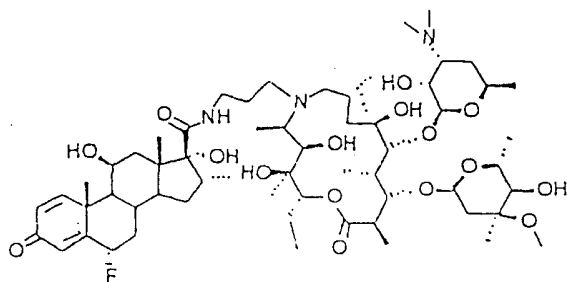
13. Съединение 5, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



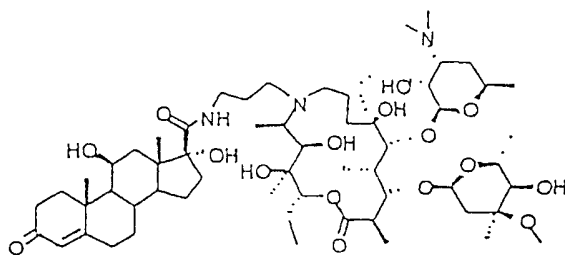
14. Съединение 6, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



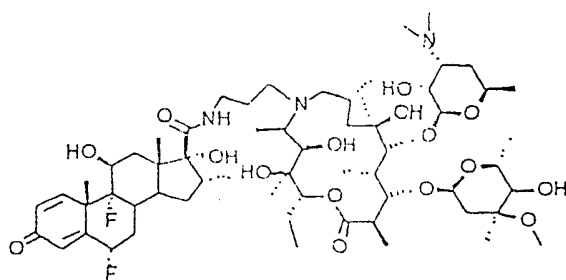
15. Съединение 7, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



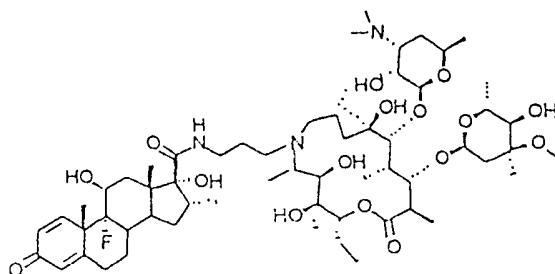
16. Съединение 8, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



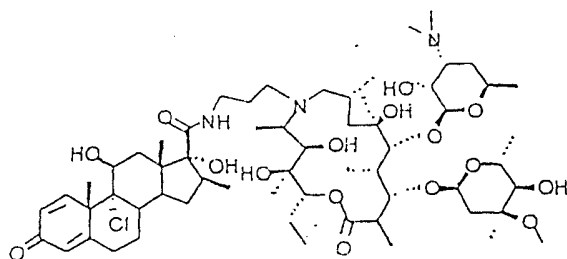
17. Съединение 9, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



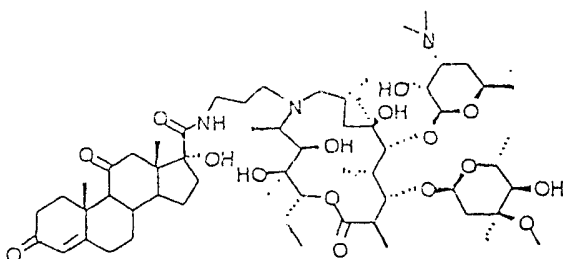
18. Съединение 10, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



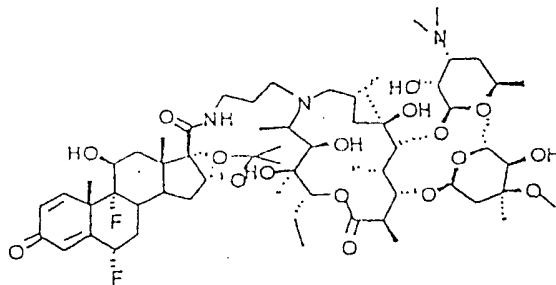
19. Съединение 11, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



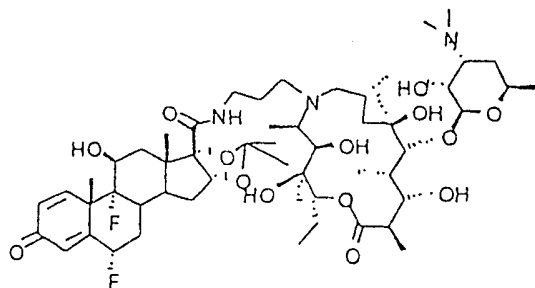
20. Съединение 12, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



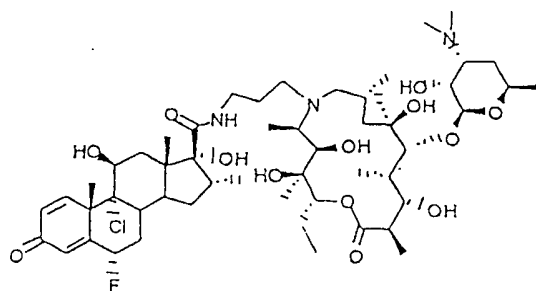
21. Съединение 13, съгласно претенци 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



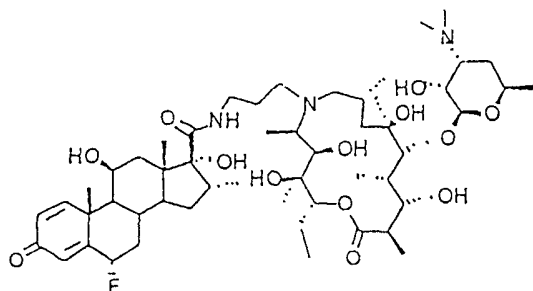
22. Съединение 14, съгласно претенци 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



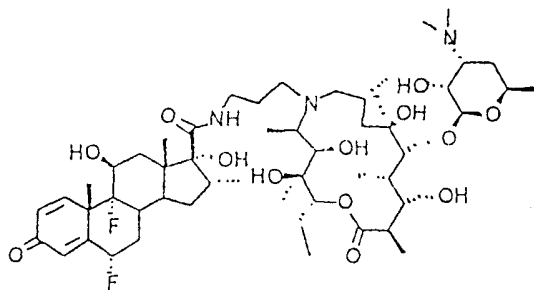
23. Съединение 15, съгласно претенци 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



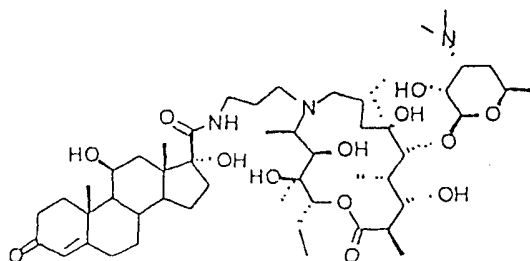
24. Съединение 16, съгласно претенци 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



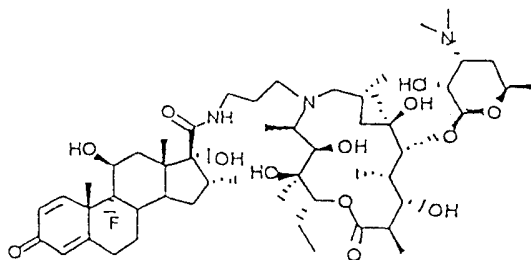
25. Съединение 17, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



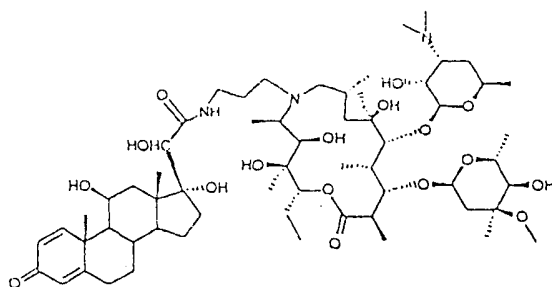
26. Съединение 18, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



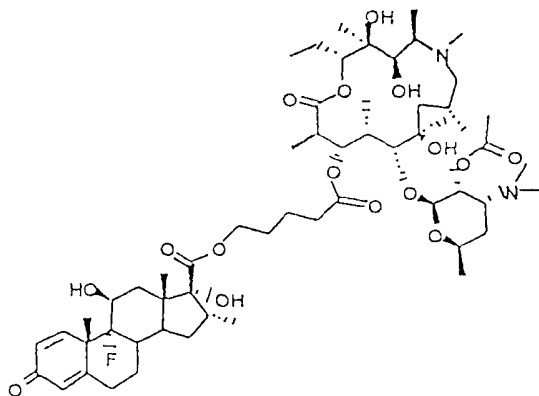
27. Съединение 19, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



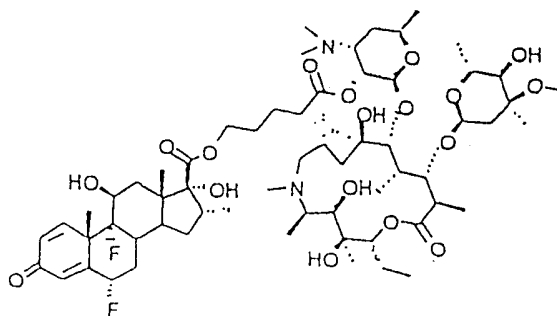
28. Съединение 20, съгласно претенции 1, 2 и 6,
характеризиращо се с формулата



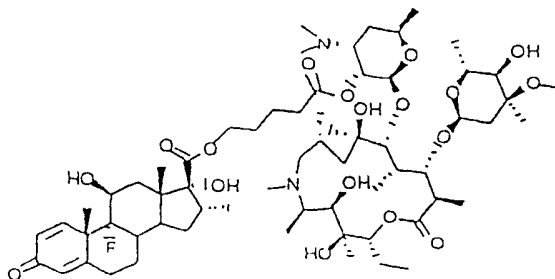
29. Съединение 21, съгласно претенции 1, 2 и 4,
характеризиращо се с формулата



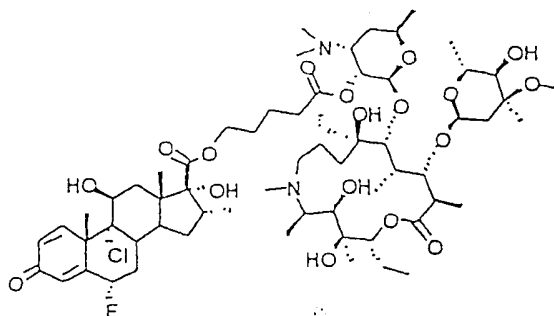
30. Съединение 22, съгласно претенции 1, 2 и 7,
характеризиращо се с формулата



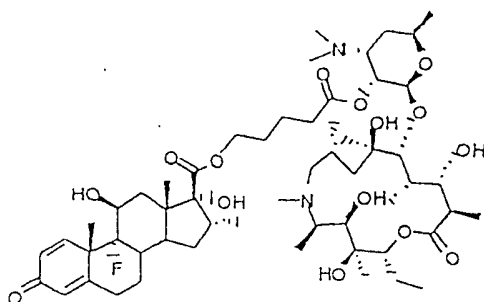
31. Съединение 23, съгласно претенции 1, 2 и 7,
характеризиращо се с формулата



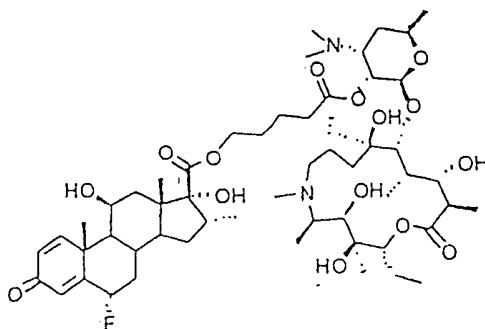
32. Съединение 24, съгласно претенци 1, 2 и 7,
характеризиращо се с формулата



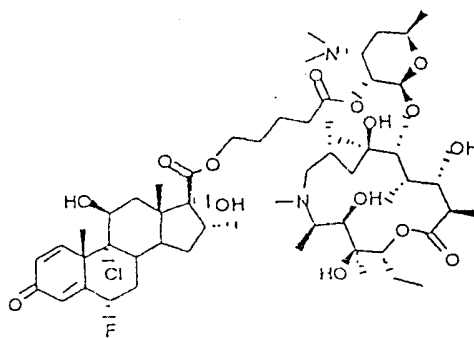
33. Съединение 25, съгласно претенци 1, 2 и 7,
характеризиращо се с формулата



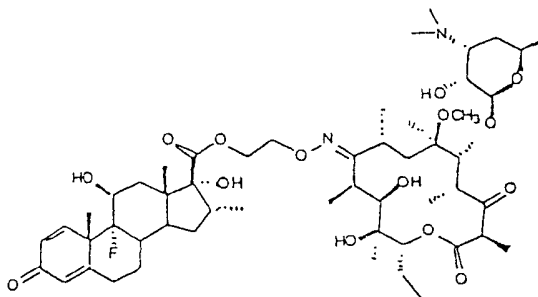
34. Съединение 26, съгласно претенци 1, 2 и 7,
характеризиращо се с формулата



35. Съединение 27, съгласно претенци 1, 2 и 7,
характеризиращо се с формулата



36. Съединение 28, съгласно претенци 1, 2 и 3, характеризиращо се с формулата



37. Метод за получаване на съединения представени чрез общата структура I където всички символи и радикали имат значенията както са определени в претенци 1 и 2, характеризиращ се с това, че съединенията могат да бъдат получени от съответна стероидна част представена чрез структурите A1 до A4 и A6, където всички радикали и символи имат значенията както са определени за подструктурите A1 до A4 и A6, и макролидно междинно съединение представено чрез структурата M11 чрез свързването им посредством съответните вериги представени от структурата L, при което за образуването на амидна връзка от карбоксилни киселини на стероидните подгрупи означени с формулите A1 до A4 и A6, се използва активиране с карбоксидиимид и бензотриазол (НОВТ) в безводен дихлорометан в присъствието на

алкално вещество като триетиламин при стайна температура в поток от подходящ инертен газ.

38. Метод за получаване на съединения, представени чрез общата структура I, съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че съединенията могат да бъдат получени от съответна стероидна част представена чрез структурите A1 до A4 и A6, където всички радикали и символи имат значенията както са определени за подструктурите A1 до A4 и A6, и макролидно междинно съединение представено чрез структурата M7 чрез свързването им посредством съответните вериги представени от структурата L, при което за образуването на естерна връзка от карбоксилни киселини на стероидните подгрупи означени с формулите A1 до A4 и A6, се използва взаимодействие с K_2CO_3 в безводен диметилформаид в поток от подходящ инертен газ.

39. Метод за получаване на съединения, представени чрез общата структура I, съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че съединенията могат да бъдат получени от съответна стероидна част представена чрез структурите A1 до A4 и A6, където всички радикали и символи имат значенията както са определени за подструктурите A1 до A4 и A6, и макролидно междинно съединение представено чрез структурата M9 чрез свързването им посредством съответните вериги представени от структурата L, при което за образуването на естерна връзка от карбоксилни киселини на стероидните подгрупи означени с формулите A1 до A4 и A6, се използва взаимодействие с K_2CO_3 в безводен диметилформаид в поток от подходящ инертен газ.

40. Метод за получаване на съединения, представени чрез общата структура I, съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че съединенията могат да бъдат получени от съответна стероидна част представена чрез структурите A1 до A4 и A6, където всички радикали и символи имат значенията както са определени за подструктурите A1 до A4 и A6, и макролидно междинно съединение представено чрез структурата M10 чрез свързването им посредством съответните вериги представени от структурата L, при което за образуването на естерна връзка от карбоксилни киселини на стероидните

подгрупи означени с формулите A1 до A4 и A6, се използва взаимодействие с K_2CO_3 в безводен диметилформаид в поток от подходящ инертен газ.

41. Метод за получаване на съединения, представени чрез общата структура I, съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че съединенията могат да бъдат получени от съответна стероидна част представена чрез структурите A1 до A4 и A6, където всички радикали и символи имат значенията както са определени за подструктурите A1 до A4 и A6, със синтеза извършена чрез смесване на стероидното междинно съединение A8 и макролидното междинно съединение представено чрез структурата M12 в ацетонитрил при температура от 20 до 60°C в поток от подходящ инертен газ.

42. Метод за получаване на съединения, представени чрез общата структура I, съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че съединенията могат да бъдат получени от съответна стероидна част представена чрез структурите A1 до A4 и A6, където всички радикали и символи имат значенията както са определени за подструктурите A1 до A4 и A6, с естерификационната синтеза извършена като се използва стероидното междинно съединение A9 и макролид, който има свободна реактивна хидроксилна група и смесването им с пивалоилов хлорид като активатор при стайна температура в присъствието на алкално вещество като триетиламин в поток от подходящ инертен газ.

43. Използване на съединенията съгласно претенции 1 до 36 в хуманната или ветеринарна медицина.

44. Използване съгласно претенция 43 при терапията на пациенти с възпалителни състояния и заболявания.

45. Използване съгласно претенция 43 при терапията на пациенти с астма, алергичен ринит, носови полипи, чревни заболявания като заболяване на Crohn, колит, язвен колит, дерматологични възпаления като екзема, псориазис, алергичен дерматит, невродерматит, сърбеж по кожата или лигавиците, конюнктивит и ревматоиден артрит.

46. Използване съгласно претенция 43 при лечение и профилактика на възпалителни състояния и заболявания предизвикани от прекалено нерегулирано производство на цитокини и възпалителни медиатори, при които подходящи фармацевтични препарати могат да бъдат прилагани локално, парентерално или през устата.

47. Използване на съединенията описани в претенции 1 до 36 като активни субстанции във фармацевтични препарати за орално, ректално, парентерално, перкутанно и инхалационно приложение при хора и животни.