

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1825

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.01.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.01.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/010018**

(33) Země priority: **HR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/HR02/00001**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/055531**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 J 43/00

A 61 K 31/58

A 61 P 5/44

(71) Přihlašovatel:

PLIVA D. D., Zagreb, HR;

(72) Původce:

Mercep Mladen, Zagreb, HR;

Mesic Milan, Zagreb, HR;

Tomaskovic Linda, Zagreb, HR;

Komac Marijana, Zagreb, HR;

Hrvacic Boska, Velika Gorica, HR;

Markovic Stribor, Karlovac, HR;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučeniny, jejich solváty a soli, způsob jejich
přípravy a jejich použití**

(57) Anotace:

Jsou poskytovány nové sloučeniny obecného vzorce I M-L-A,
kde M reprezentuje makrolidovou podjednotku, A
reprezentuje protizánětlivou steroidní nebo nesteroidní
podjednotku a L reprezentuje řetězec spojující M a A a jejich
farmaceutické prostředky určené pro léčbu zánětlivých
onemocnění u lidí a zvířat.

SLOUČENINY, JEJICH SOLVÁTY A SOLI, ZPŮSOB JEJICH PŘÍPRAVY A JEJICH POUŽITÍ

Oblast techniky

Předmětný vynález se vztahuje k novým protizánětlivým sloučeninám, které jsou reprezentovány sloučeninou obecného vzorce I, k jejich solím a solvátům, ke způsobům jejich přípravy a k použití těchto sloučenin při léčbě zánětlivých onemocnění a stavů u lidí a zvířat.

Dosavadní stav techniky

Protizánětlivé léky je možno rozdělit na léky steroidního a nesteroidního typu. Steroidní protizánětlivé sloučeniny jsou stále nejúčinnější při léčbě zánětlivých onemocnění a stavů jako je astma, chronická obstrukční plicní nemoc, zánětlivé onemocnění nosu jako je alergická rinitida, nosní polypy, onemocnění střev jako je Crohnova nemoc, kolitida, ulcerózní kolitida, dermatologické záněty jako jsou ekzém, psoriáza, alergická dermatitida, neurodermatitida, pruritus, konjunktivitida a revmatoidní artritida. Kromě síly a účinnosti vykazují léky tohoto typu také řadu nežádoucích účinků např. na metabolismus sacharidů, resorpci vápníku, sekreci endogenních kortikosteroidů a na fyziologické funkce hypofýzy, kůry nadledvin a štítné žlázy. Hitherto zjistil, že steroidy jsou vysoce účinné proti zánětlivým stavům a procesům proto, že inhibují mnoho zprostředkovatelů zánětu, avšak jejich systemické nežádoucí účinky jsou potlačeny. Patentové přihlášky WO 94/13 690, WO 94/14 834, WO 92/13 873 a WO 92/13 872 odhalují takzvané „měkké“ steroidy nebo hydrolyzovatelné kortikosteroidy, které jsou určeny pro lokální aplikaci na místo zánětu a jejichž systemický nežádoucí účinek je z důvodu nestability „měkkých“ steroidů v séru, kde je aktivní steroid velmi rychle hydrolyzován na inaktivní formu, potlačen. Ideální steroid, který při dlouhodobém a neustálém používání, které je nezbytné při kontrolování nemocí jako jsou např. astma nebo Crohnova nemoc, nevykazuje nežádoucí účinky, nebyl do dnešní doby nalezen a na jeho objevení a na vývoji steroidů se zlepšeným terapeutickým profilem se intenzivně pracuje.

Nesteroidní protizánětlivé léky, které pracují různými mechanismy, působí na konkrétní zprostředkovatele zánětu, čímž poskytují léčebný účinek. Steroidní a nesteroidní léky vykazují vzhledem k různým mechanismům působení a rozdílům v inhibici konkrétních zprostředkovatelů zánětu různé profily protizánětlivých účinků a jsou tudíž v konkrétních stavech používány alternativně nebo preferenčně. Nesteroidní protizánětlivé léky však bohužel nejsou absolutně

specifické a jsou-li použity ve větších koncentracích nebo delší dobu, vykazují nežádoucí účinky. Je známo, že mnoho nesteroidních protizánětlivých léků působí jako inhibitory endogenního enzymu COX-1, který je velmi důležitý při zachování integrity žaludeční sliznice. Proto použití těchto léků způsobuje u řady pacientů poškození žaludeční sliznice a krvácení. U některých protizánětlivých sloučenin (teofylin) je známo, že jejich terapeutický index je velmi nízký, což limituje jejich použití.

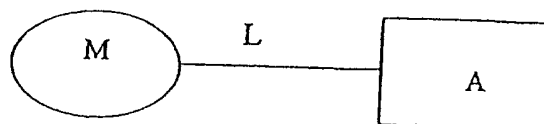
Makrolidová antibiotika se hromadí v různých buňkách organismu zejména ve fagocytech jako jsou mononukleární buňky periferní krevní, peritonální a alveolární makrofágy a také v tekutině, která obklopuje bronchoalveolární epitel (Glaude R. P. a kol., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **33** 1989, 277 až 282; Olsen K. M. a kol., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40** 1996, 2 582 až 2 585). Kromě toho jsou v literatuře popsány také poměrně mírné zánětlivé účinky některých makrolidů. Do současné doby byl tedy popsán protizánětlivý účinek erytromycinových derivátů (*J. Antimicrob. Chemother.*, **41**, 1998, 37 až 46, WO 00/42 055) a azitromycinových derivátů (EP 0 283 055). Protizánětlivý účinek některých makrolidů je znám také z *in vitro* a *in vivo* studií u pokusných zvířat jako např. zimosanem indukovaná peritonitida u myši (*J. Antimicrob. Chemother.*, **30**, 1992, 339 až 348) a endotoxinem indukované hromadění neutrofilů v průdušnici krys (*J. Immunol.* **159**, 1997, 3 395 až 4 005). Rovněž je znám modulační účinek makrolidů na cytokiny jako jsou interleukin 8 (IL-8) (*Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **156**, 1997, 266 až 271) nebo interleukin 5 (IL-5) (EP 0 775 489).

Podstata vynálezu

Sloučeniny obecného vzorce I se od známých sloučenin liší novým mechanismem působení, který je charakterizován selektivním hromaděním v orgánech a buňkách, které se účastní výše uvedených zánětlivých stavů a onemocnění. Toto působení nových sloučenin reprezentovaných sloučeninami obecného vzorce I vychází z makrolidové části **M** vzhledem k jejím zmíněným specifickým farmakokinetickým vlastnostem. Tyto farmakokinetické vlastnosti umožňují sloučeninám, které jsou reprezentovány sloučeninou obecného vzorce I, působit výhradně v místě zánětu v samotných zánětlivých buňkách tím, že inhibují produkci zprostředkovatelů zánětu. Tímto způsobem je eliminován nežádoucí systemický účinek kortikosteroidů i nesteroidních protizánětlivých sloučenin. Po lokální aplikaci se molekuly rychle hromadí v zánětlivých buňkách, kde působí tak, že inhibují produkci cytokinů, chemokinů i jiných zprostředkovatelů zánětu a tím zánět potlačují. Na základě známých údajů a dosavadního stavu techniky nebyly sloučeniny reprezentované sloučeninou obecného vzorce I, které jsou

předmětem vynálezu, jejich farmakologicky přijatelné soli a farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny, dosud popsány. Kromě toho žádná ze sloučenin, které jsou předmětem vynálezu, nebyla popsána ani jako protizánětlivá látka ani jako inhibitor hromadění eosinofilů v zánětlivých tkáních.

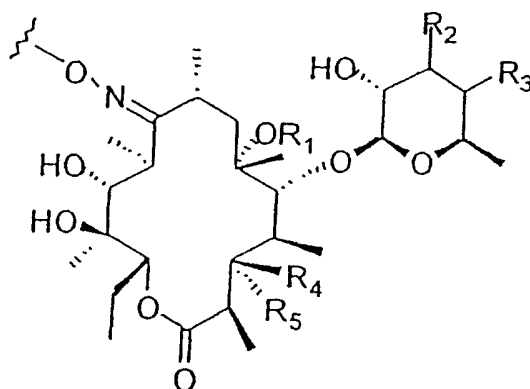
Předmětem vynálezu jsou nové sloučeniny, jejich soli a solváty, které jsou reprezentovány sloučeninou obecného vzorce I



(I)

kde **M** představuje makrolidovou podjednotku poskytující schopnost hromadit se v zánětlivých buňkách, **A** představuje protizánětlivou podjednotku, která může být steroidní nebo nesteroidní a **L** představuje řetězec spojující **M** a **A**,
a také zlepšený terapeutický účinek těchto sloučenin při léčbě zánětlivých onemocnění a stavů.

Konkrétněji se předmětný vynález vztahuje ke sloučeninám, jejich solím a solvátům reprezentovaných sloučeninou obecného vzorce I, kde **M** představuje makrolidovou podjednotku obecných vzorců II, III, IV, V, VI, VII



(II)

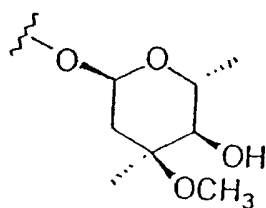
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

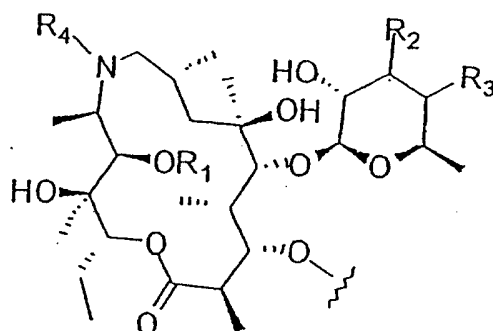
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podstrukturou $-NR'R''$

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



R_4 a R_5 mohou spolu také tvořit karbonylovou skupinu, avšak s tou podmínkou, že R_1 je methylová skupina;



(III)

kde

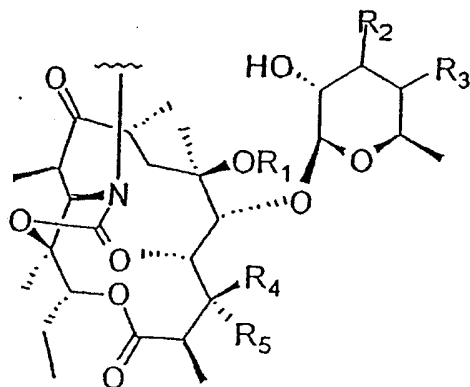
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

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

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 může být libovolná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylová skupina;



(IV)

kde

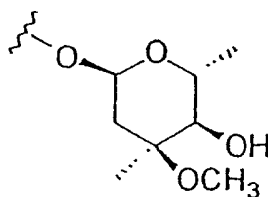
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

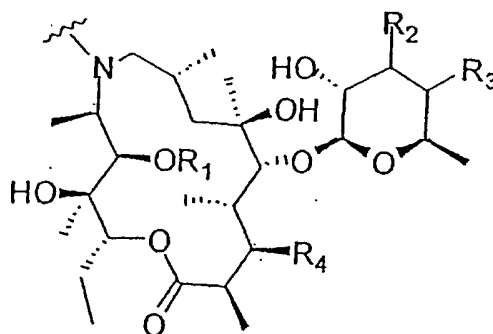
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podstrukturou $-NR'R''$

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



R_4 a R_5 mohou také spolu tvořit karbonylovou skupinu, avšak za té podmínky, že R_1 je pak methylová skupina;



(V)

kde

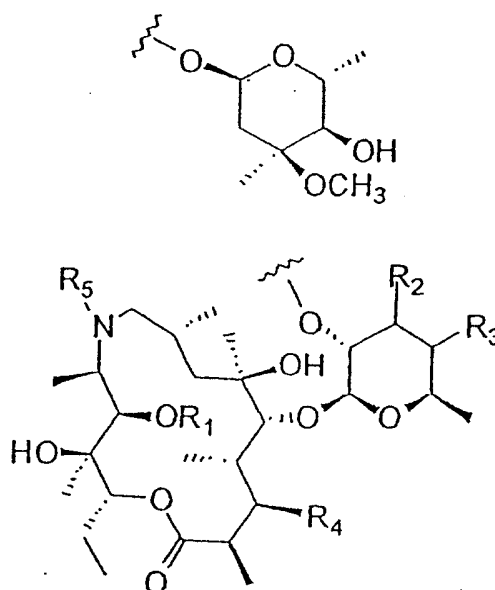
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

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

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



(VI)

kde

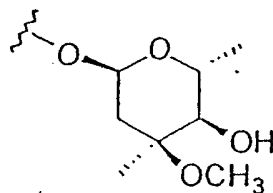
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

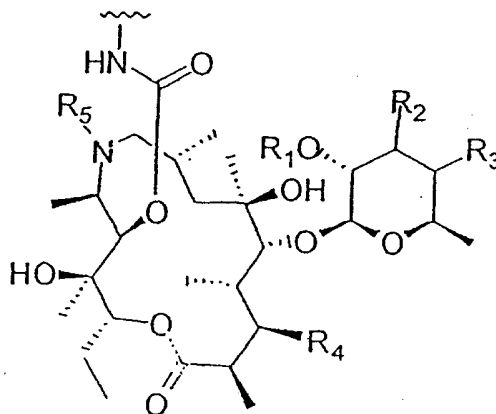
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podstrukturou $-NR'R''$

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



R_5 může být libovolná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylová skupina;



(VII)

kde

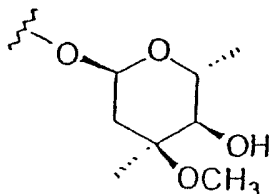
R_1 je vodík nebo acetylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

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

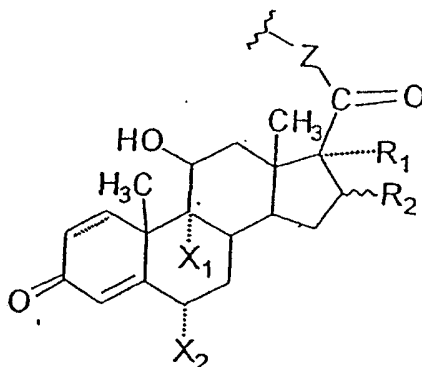
kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



R_5 může být libovolná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylová skupina,

a A je protizánětlivá podjednotka obecných vzorců VIII, IX, X, XI, XII, XIII



(VIII)

kde

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

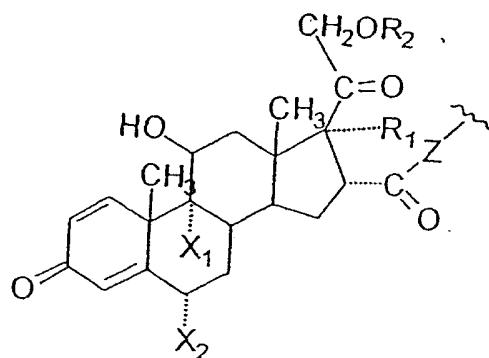
R_2 reprezentuje vodík nebo methylovou skupinu, která může být orientována v α -nebo β -pozici,

X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

přičemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom,

1,2-pozice může představovat dvojnou nebo jednoduchou vazbu uhlík-uhlík;



(IX)

kde

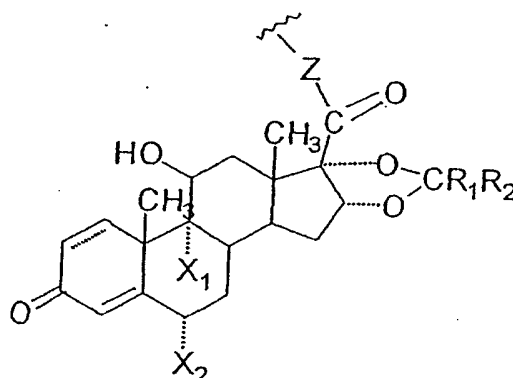
Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu, R_1 je vodík nebo hydroxylová nebo O-acylová nebo O-alkylová skupina,

R_2 reprezentuje vodík nebo acylovou skupinu,

X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

příčemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom;



(X)

nebo její stereoizomerní formy, přičemž 1,2-pozice představuje nasycenou nebo nenasycenou dvojnou vazbu, kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

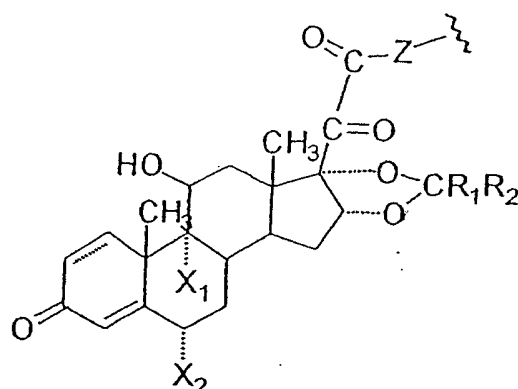
R_1 je vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_2 je vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 10 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_1 a R_2 nejsou současně vodík,

X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

příčemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom;



(XI)

nebo její stereoizomerní formy, přičemž 1,2-pozice představuje nasycenou nebo nenasycenou dvojnou vazbu, kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

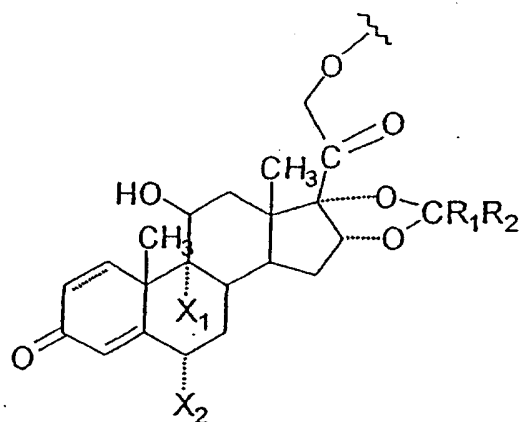
R₁ je vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ je vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 10 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R₁ a R₂ nejsou současně vodík,

X₁ je vodík nebo halogen,

X₂ je vodík nebo halogen,

přičemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom;



(XII)

nebo její stereoizomerní formy, přičemž 1,2-pozice představuje nasycenou nebo nenasycenou dvojnou vazbu,

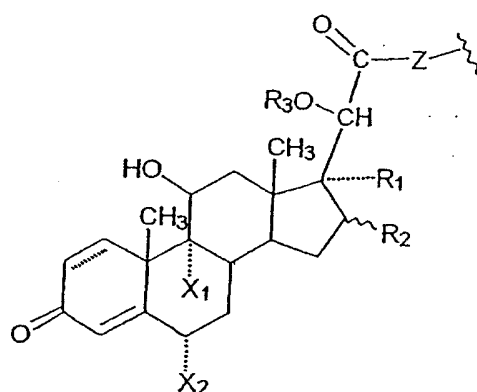
R₁ je vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ je vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 10 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R₁ a R₂ nejsou současně vodík,

X₁ je vodík nebo halogen,

X₂ je vodík nebo halogen,

přičemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom, výhodněji fluor;



(XIII)

kde

Z je kyslík nebo NH skupina, R_1 je vodík nebo hydroxylová skupina s volným vodíkem nebo hydroxylová skupina nebo O-acylová nebo O-alkylová skupina,

R_2 je vodík nebo methylová skupina, která může být orientována v α - nebo β -pozici,

R_3 je vodík nebo radikál kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku,

X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

přičemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom, výhodněji fluor,

1,2-pozice může představovat dvojnou nebo jednoduchou vazbu uhlík-uhlík,

a L je řetězec obecného vzorce $-\text{CR}_1\text{R}_2(\text{CR}_3\text{R}_4)_n\text{CR}_5\text{R}_6-$,

kde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ mohou být vodík, C_1 až C_4 alkylová skupina, arylová skupina, metoxyskupina, halogenová skupina, hydroxylová skupina nebo merkaptoskupina, přičemž n je 1 až 10, a

jedna nebo více $-\text{CR}_3\text{R}_4-$ skupin mohou být substituovány kyslíkem, sírou, aromatickým jádrem nebo aminoskupinou dále nesoucí vodík nebo C_1 až C_4 alkylovou nebo arylovou skupinu, nebo $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ mohou spolu také tvořit jednu nebo více dvojných nebo trojných vazeb v řetězci, čímž dojde ke vzniku alkenylu nebo alkynylu, avšak s tou podmínkou, že alespoň jedna methylenová skupina je umístěna na konci spojovací skupiny L.

Řetězec kovalentně spojuje podjednotky M a A prostřednictvím funkčních skupin jako jsou amidy, ureáty, karbamáty, étery, estery nebo přes vazby alkyl-alkyl nebo uhlík-uhlík.

Termíny používané v předmětném vynálezu jsou zde definovány, pokud však není stanoveno jinak.

"Alkyl" znamená monovalentní alkan (uhlovodík), z něhož je odvozen radikál, který může být lineární, větvený, cyklický nebo kombinací lineárního a cyklického uhlovodíku a

větveného a cyklického uhlovodíku. Mezi výhodnější lineární nebo větvené alkylové řetězce patří methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, *sec*-butylová a *t*-butylová skupina. Mezi výhodnější cykloalkyly patří cyklopentylová a cyklohexylová skupina. Alkyl také reprezentuje lineární nebo větvené alkylové skupiny, které zahrnují nebo které jsou přerušeny cykloalkylovou částí.

"Alkenyl" znamená uhlovodíkový radikál, který je lineární, větvený, cyklický nebo kombinací lineárního a cyklického uhlovodíku a větveného a cyklického uhlovodíku a obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Tímto jsou myšleny zejména ethenylová, propenylová, butenylová a cyklohexenylová skupina. Jak již bylo zmíněno výše u "alkylů", rovněž alkenyly mohou být lineární, větvené nebo cyklické, kde část alkenylové skupiny může zahrnovat dvojnou vazbu a také mohou být substituovány v případě, že mluvíme o substituované alkenylové skupině. Alkenyl také reprezentuje lineární i větvené alkenylové skupiny, které zahrnují nebo které jsou přerušeny cykloalkenylovou částí.

"Alkynyl" znamená uhlovodíkový radikál, který je lineární nebo větvený a který zahrnuje alespoň jednu a nejvíce tři trojné vazby uhlík-uhlík. Tímto se rozumí zejména ethynylová, propynylová a butynylová skupina.

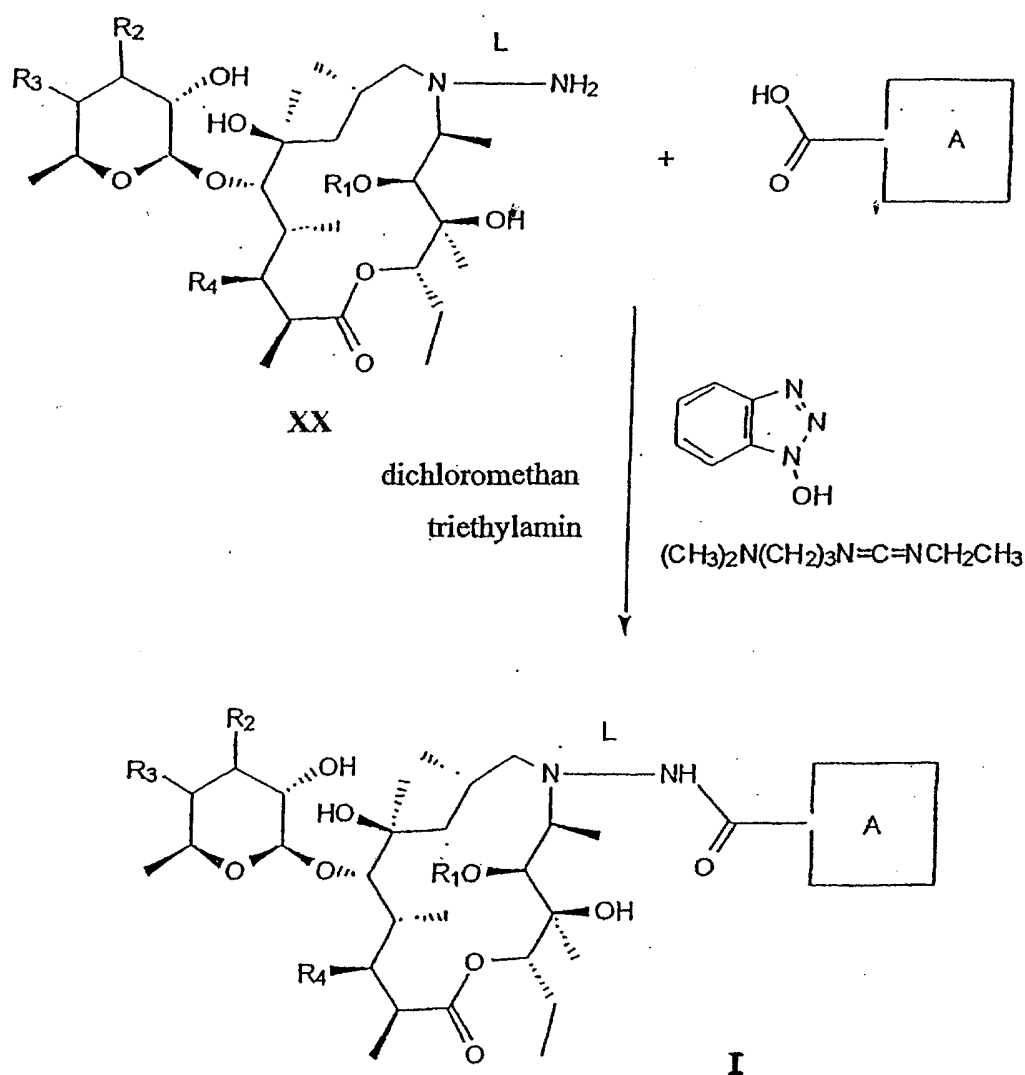
"Aryl" znamená aromatický kruh jako je fenylová skupina, substituovaná fenylová nebo podobná skupina a také kruhy, které jsou fúzovány jako je naftyl apod. Aryly zahrnují alespoň jeden kruh, který má alespoň 6 atomů uhlíku nebo dva kruhy, které mají dohromady 10 atomů uhlíku, čímž vytvářejí příležitostné dvojnou (rezonanční) vazby mezi atomy uhlíku (zejména fenylový a naftylový kruh). Arylové skupiny mohou být substituovány jedním nebo dvěma substituenty, kterými mohou být halogen (fluor, chlor nebo brom) a hydroxylová, C_1 až C_7 alkylová, C_1 až C_7 alkoxylová nebo aryloxylová skupina, C_1 až C_7 alkylthioskupina, alkylsulfonylová skupina, kyanoskupina nebo aminoskupina.

Další předmět předmětného vynálezu se vztahuje k způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I.

Tyto sloučeniny mohou být připraveny z příslušné steroidové části reprezentované steroidy obecných vzorců VIII až XIII, přičemž všechny radikály a symboly mají stejný význam, jako je definován pro podstruktury VIII až XIII a z makrolidových meziproductů reprezentovaných makrolidy obecných vzorců II až VIII a to tak, že jsou spojeny prostřednictvím funkčních skupin L. Analogicky je také možno připravit sloučeniny obecného vzorce I s nesteroidními protizánětlivými podjednotkami a to prostřednictvím jejich volných funkčních skupin vhodných pro vytvoření vazby.

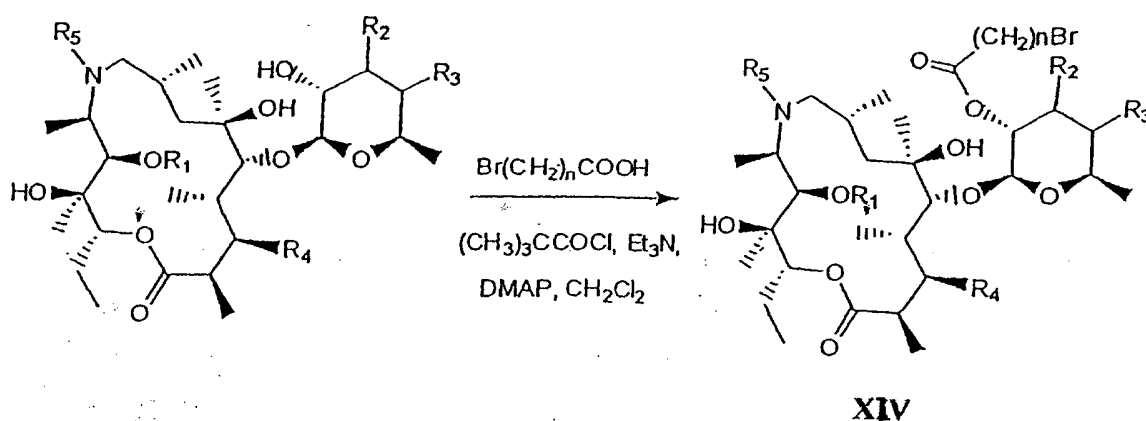
Sloučenina obecného vzorce I může být připravena z karboxylových kyselin steroidních podjednotek reprezentovaných steroidy obecných vzorců VIII až XI a XIII, které jsou připravovány postupem popsaným v literatuře (Suzuki, T. a kol., *Chem Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 3 831 až 3 836), (McLean, H. M. a kol., *J. Pharm. Sci.* 1994, **83**, 476 až 480), (Little, R. J. a kol., *Pharm. Res.* 1999, **16**, 961 až 967), (Kertesz D. J. a kol., *J. Org. Chem.* 1986, **51**, 2315 až 2328), (Bodor N. S. US patent 4 710 495, 1987), kde je pro tvorbu amidové vazby použita aktivace karboxydiimidem a benzotriazolem (HOBt) v bezvodém dichlormethanu v přítomnosti báze jako je triethylamin při laboratorní teplotě pod argonem (Schéma 1)

Schéma 1



Je-li vazba makrolidových podjednotek na steroidní podjednotky uskutečněna prostřednictvím esterové vazby, probíhá syntéza přes makrolidový meziprodukt XIV.

Schéma 2

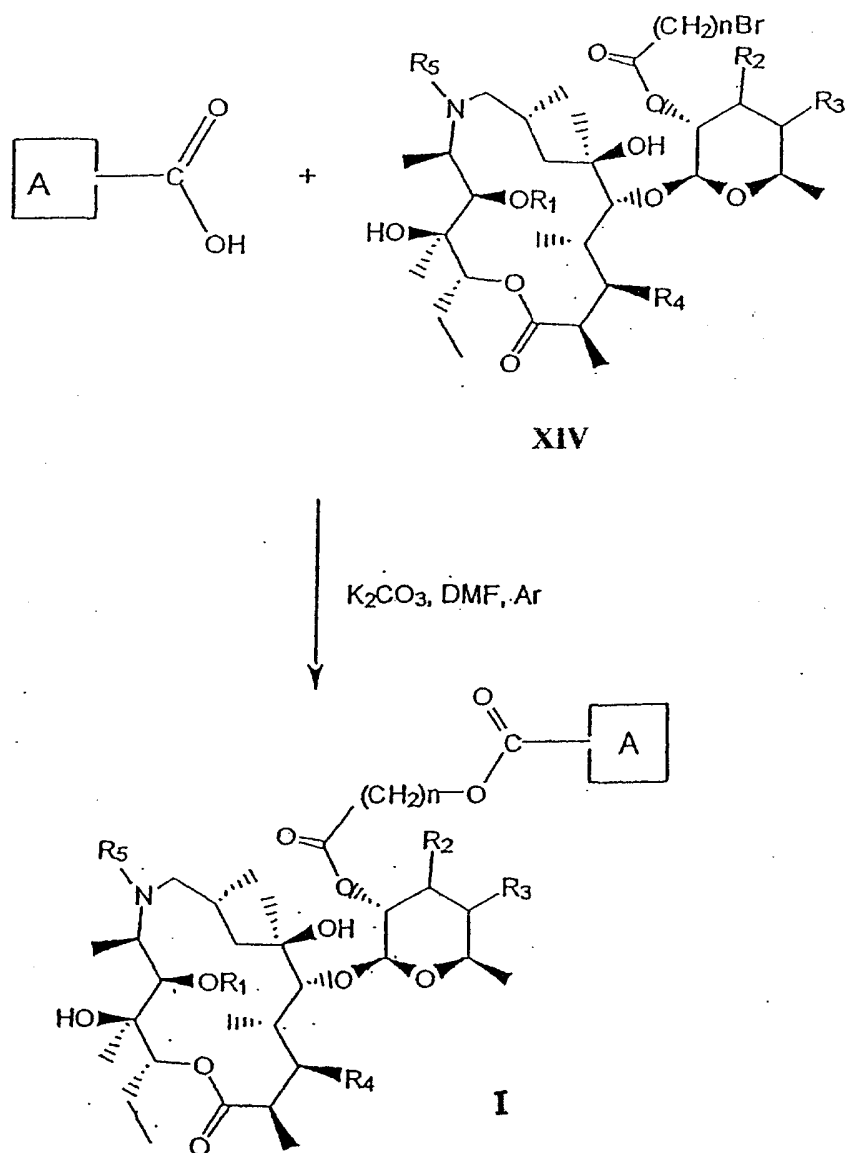


Esterifikace makrolidu v pozici 2' může být provedena reakcí s kyselinou substituovanou halogenem v bezvodém dichlormethanu v přítomnosti chloridu kyseliny pivalové, triethylaminu a dimethylaminopyridinu (DMAP), čímž dojde k tvorbě meziprojektu XIV potřebného pro spojení s karboxylovými kyselinami podjednotky A (Schéma 2).

Tento meziprodukt může dále reagovat s karboxylovou funkční skupinou podjednotky A v případě steroidní podjednotky jako je podjednotka reprezentovaná steroidy obecných vzorců VIII až XI a XIII.

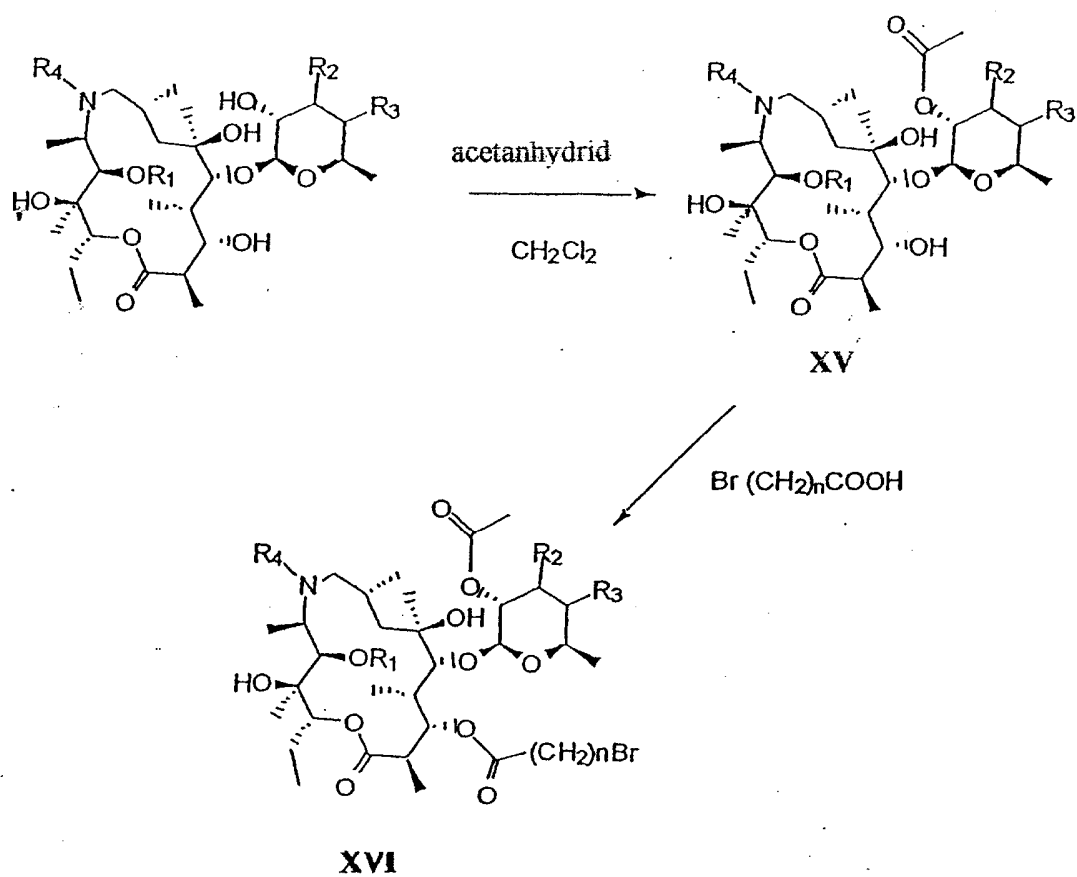
Reakce probíhá v bezvodém DMF v přítomnosti báze jako je uhličitan draselný (K_2CO_3) pod argonem. Výsledkem reakce je vznik draselné soli kyseliny, která při reakci s makrolidovým meziprojektu tvoří sloučeninu I podle předmětného vynálezu (Schéma 3).

Schéma 3



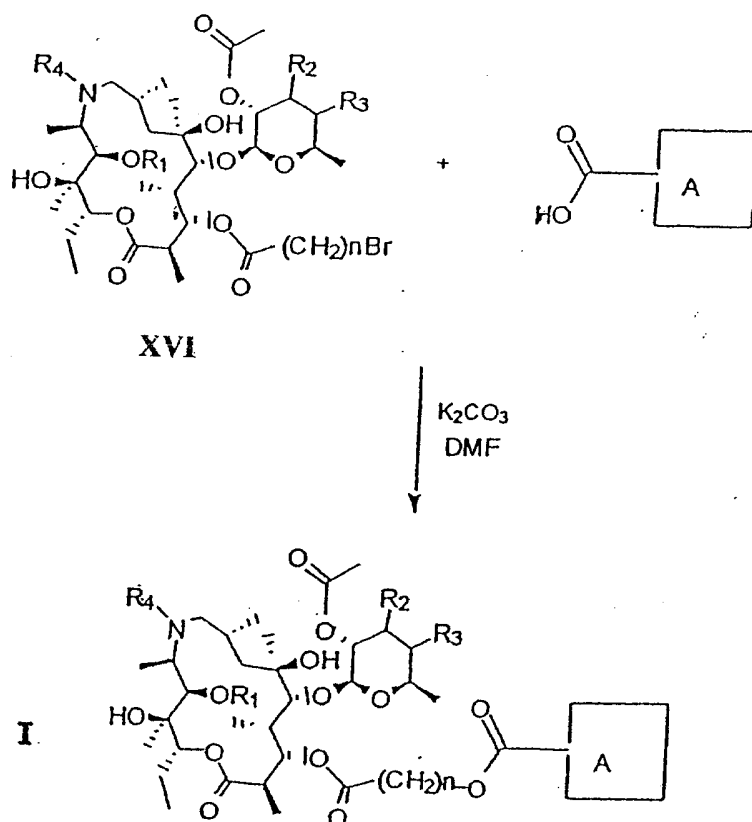
Je-li makrolidovou podjednotkou III (makrolid bez kladinosy v pozici 3), je rovněž možno uskutečnit spojení s protizánětlivou podjednotkou A prostřednictvím esterové vazby, kdy je nezbytná příprava meziproduktů XV a XVI (Schéma 4).

Schéma 4



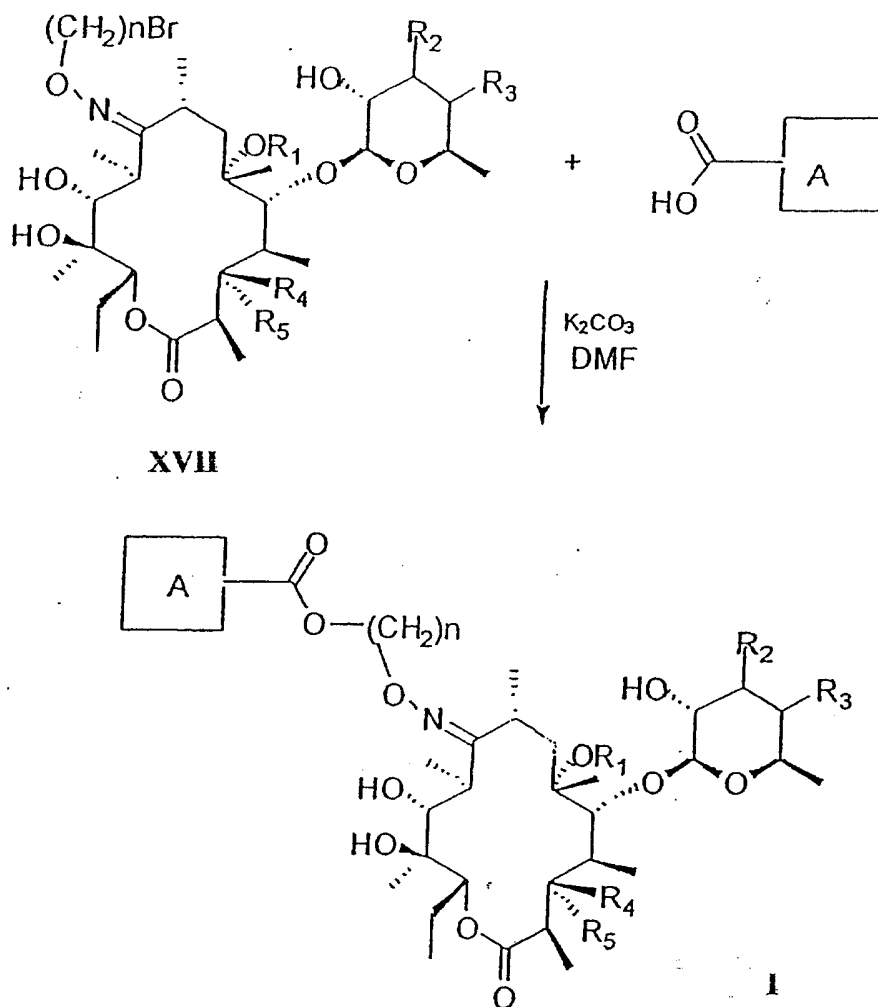
K esterifikaci karboxylovou skupinou podjednotky A dochází selektivně vzhledem ke chráněné 2' hydroxylové skupině makrolidu **XVI**, která je rovněž reaktivní.

Schéma 5



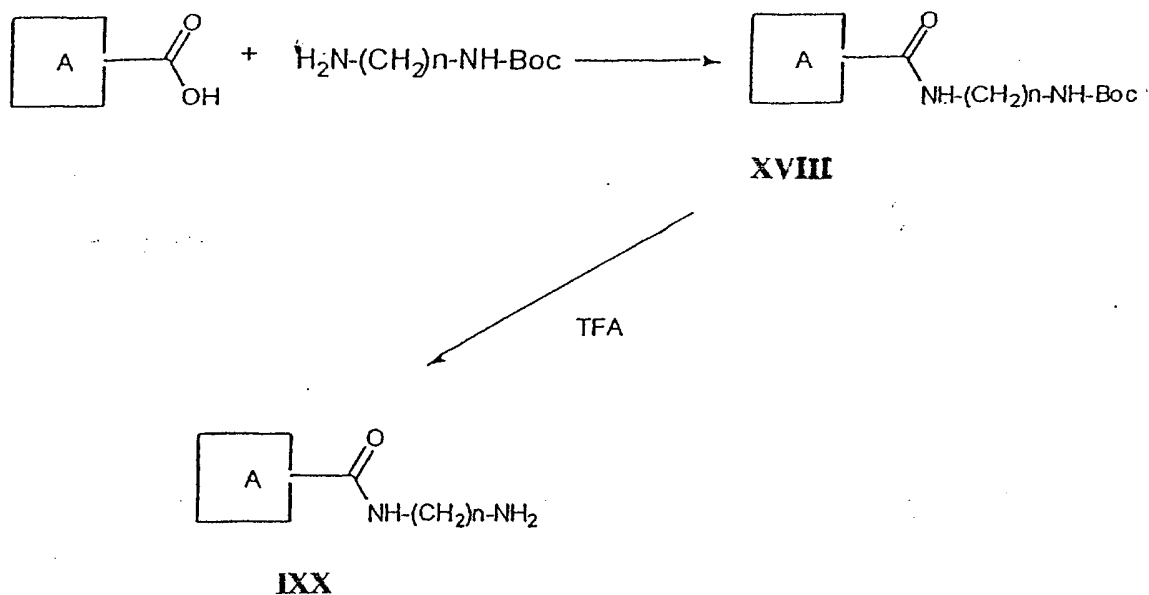
Syntéza sloučeniny obecného vzorce **I** z makrolidové podjednotky označené jako **II** je prováděna z meziprojektu, jehož syntéza je popsána v Agouridas C., *J. Med. Chem.* 1998, **41**, 4 080 až 4 100, a to způsobem a za použití činidel, které jsou popsány v publikaci. Ze zmíněného meziprojektu **XVII** je reakcí s protizánětlivou podjednotkou **A** nesoucí karboxylovou funkční skupinu a za pomoci uhličitanu draselného v bezvodém DMF při laboratorní teplotě syntetizována sloučenina obecného vzorce **I** (Schéma 6).

Schéma 6



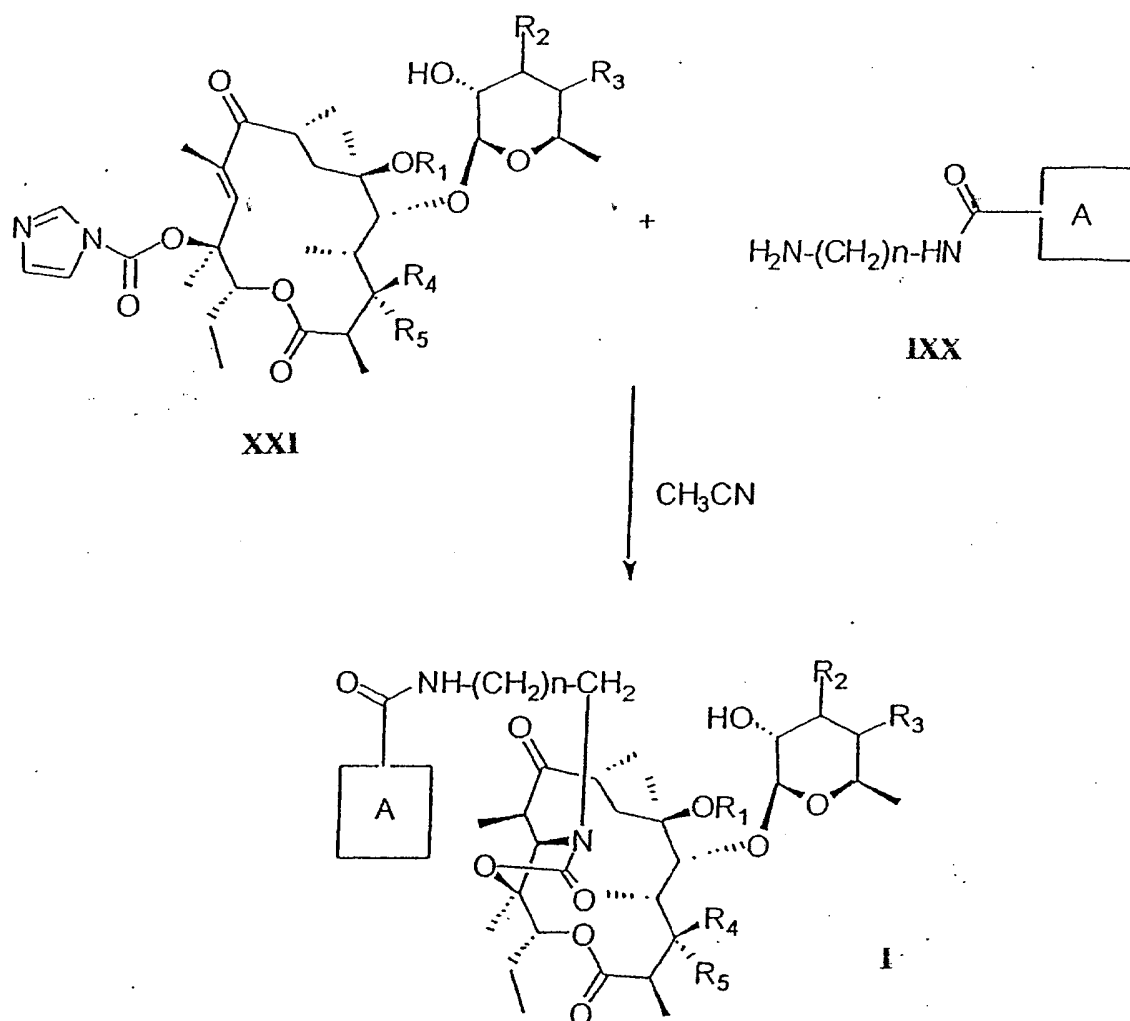
Sloučeniny obecného vzorce I obsahující sloučeninu IV jako makrolidovou jednotku jsou syntetizovány spojením modifikované protizánětlivé jednotky IXX s makrolidem IV, který je připraven již zmíněným postupem (Agouridas C., *J. Med. Chem.* 1998, **41**, 4 080 až 4 100). Protizánětlivý meziprodukt IXX je připraven z kyseliny protizánětlivé sloučeniny a z odpovídajícího chráněného diaminu (Boc-ochrana pouze z jedné strany) v přítomnosti hydroxybenzotriazolu a EDC ve vhodném rozpouštědle, výhodněji dichlormethanu nebo DMF. Po získání příslušného amidu XVIII se provede odblokování koncové aminoskupiny pomocí TFA v dichlormethanu při laboratorní teplotě (Schéma 7).

Schéma 7



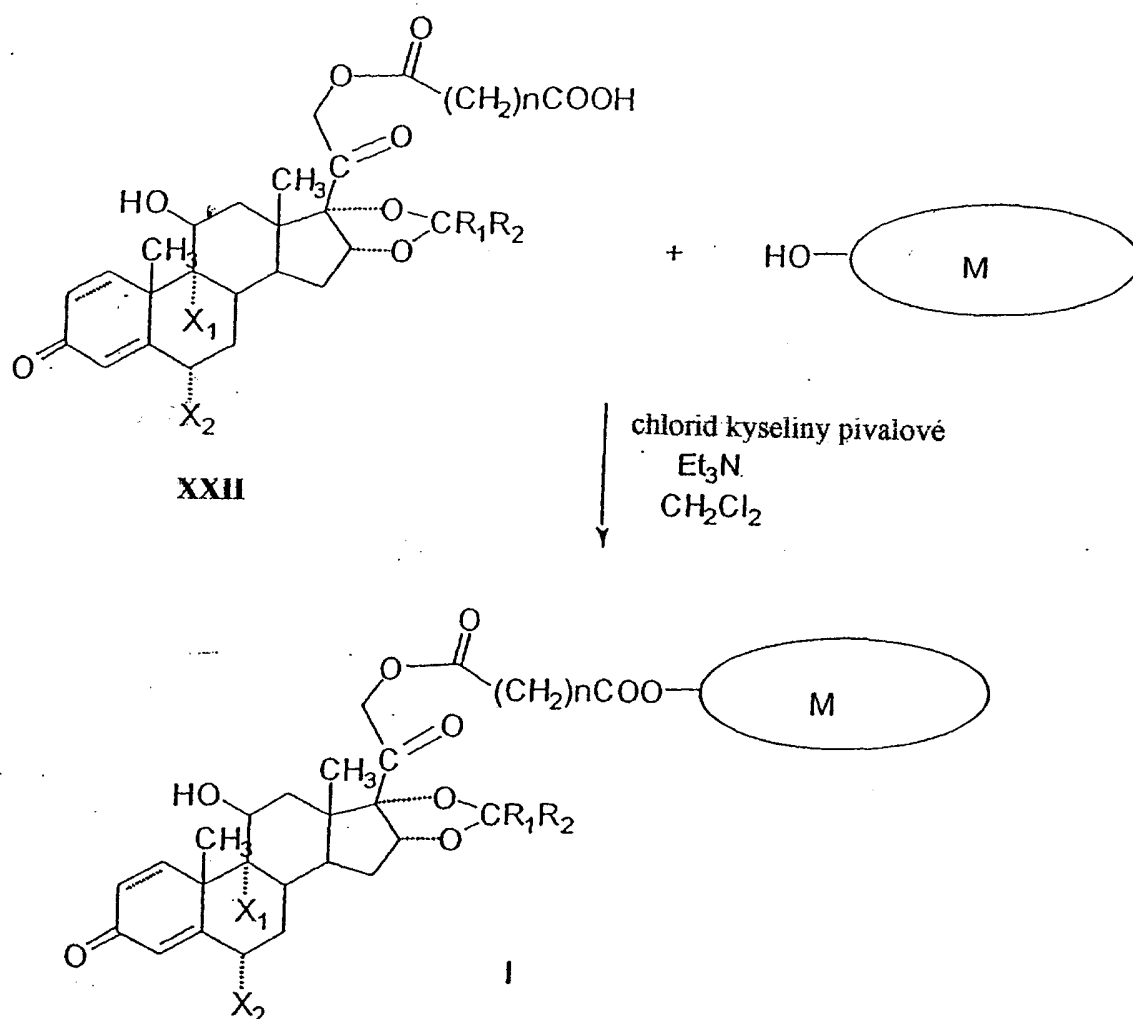
Meziprodukt získaný podle Schématu 7 je podroben reakci v acetonitrilu pod dusíkem s makrolidovou podjednotkou **XXI**, která je aktivována karboxydiimidem a obsahuje chráněné hydroxylové skupiny v pozicích 2'4'' (Schéma 8).

Schéma 8



Je-li steroidní podjednotka stejná jako je popsáno v případě steroidu obecného vzorce XII, kde všechny skupiny a radikály znamenají to, co je popsáno ve výše zmíněných definicích, pak je reakce, která spojuje steroid a makrolidovou skupinu provedena prostřednictvím esterifikace meziprojektu XXII získaného podle literatury (HU 55 409) a hydroxylové skupiny makrolidu (Schéma 9).

Schéma 9



Další předmět předmětného vynálezu se vztahuje k použití sloučenin obecného vzorce I jako protizánětlivých činidel, činidel proti anafylaktickému šoku a imunomodulačních činidel, která mohou být podle místa zánětu podávána různými způsoby jako např. perkutánně, orálně, bukálně, rektálně, parenterálně nebo pomocí inhalací v případě nutnosti lokální aplikace v dýchacím traktu.

Další předmět předmětného vynálezu se vztahuje k přípravě farmaceutických forem těchto sloučenin s cílem dosáhnout optimální biodostupnosti aktivní sloučeniny I. Pro účely perkutánního podávání může být sloučenina I připravena ve formě masti nebo krému, gelu nebo mléka. Masti, krémy a gely mohou být formulovány za použití vody nebo olejové báze za současného přídavku vhodného emulgátoru nebo v případě přípravy gelu gelového činidla. Formulace je významná zejména u dýchacích inhalací, kdy může být sloučenina I ve formě

tlakového aerosolu. Pro všechny formy aerosolových formulací se doporučuje sloučeninu I, která byla předtím již homogenizována v laktóze, glukóze, vyšších mastných kyselinách, sodné soli dioktysulfojantarové kyseliny nebo nejvýhodněji v karboxymethylcelulóze, mikronizovat. Cílem tohoto kroku je dosáhnout u většiny částic velikost 5 μm . Pro inhalační formulace může být aerosol smísen se stlačeným plynem, který slouží k poskytnutí aktivní látky ve formě spreje.

Sloučenina I určená pro aplikaci formou inhalace může být aplikována ve formě suchého prášku s mikročásticemi.

Sloučenina může být začleněna také do formulace pro léčbu Crohnovy nemoci, kdy může být podávána orálně nebo rektálně. Formulace pro orální podávání musí být formulována tak, aby umožnila biodostupnost sloučeniny v zánětlivé části střeva. Tohoto je možno dosáhnout různými kombinacemi pozvolně uvolňujících formulací. Sloučenina I může být použita také při léčbě Crohnovy nemoci a zánětlivých onemocnění střev a to tehdy, je-li sloučenina aplikována ve formě klystýru, který obsahuje vhodnou formulaci.

Príslušné preparáty sloučenin, které jsou předmětem předmětného vynálezu, mohou být použity při prevenci nebo při léčbě různých onemocnění a patologických zánětlivých stavů kam patří astma, chronická obstrukční plicní choroba, zánětlivá onemocnění nosu jako je alergická rinitida, nosní polypy, onemocnění střev jako je Crohnova nemoc, kolitida, zánět střev, ulcerózní kolitida, dermatologické záněty jako ekzém, psoriáza, alergická dermatitida, neurodermatitida, pruritus, konjunktivitida a revmatoidní artritida.

Terapeutický účinek sloučenin podle předmětného vynálezu byl zjištěn v následujících *in vitro* a *in vivo* experimentech.

Stanovení vazby na lidský glukokortikoidový receptor

Gen pro alfa izoformu lidského glukokortikoidového receptoru byl klonován pomocí reverzní polymerázové řetězové reakce. Celková RNA byla izolována z lidských lymfocytů periferní krve podle návodů výrobce (Qiagen), byla přepsána do cDNA pomocí AMV reverzní transkriptázy (Roche) a gen byl namnožen pomocí specifických primerů

1) 5' ATATGGATCCCTGATGGACTCCAAAGAATCATTA ACTCC3'

2) 5' ATATCTCGAGGGCAGTCACTTTTGATGAAACAGAAG3'

Získaný reakční produkt byl klonován do XhoI/BamHI místa plasmidu Bluescript KS (Stratagene), byl podroben sekvenování dideoxyfluorescenčním postupem s primery M13 a

M13rev (Mycrosynth) a poté byl klonován do XhoI/BamHI místa pcDNA3.1 hyg(+)-plasmidu (Invitrogen). Do destičky s 12 jamkami (Falcon) bylo umístěno 1×10^5 buněk COS-1 v DMEM médiu (Life Technologies) s 10% FBS (Biowhitaker). Kultivace probíhala při 37 °C v atmosféře s 5% CO₂ do 70% konfluence. Poté bylo médium odebráno a do každé jamky byl přidán 1 µg DNA, 7 µl činidla PLUS a 2 µl Lipofectaminu (Life Technologies) v 500 µl DMEM. Buňky byly inkubovány při teplotě 37 °C v atmosféře s 5% CO₂ a po 5 h byl přidán stejný objem 20% FBS/DMEM. Po 24 h bylo médium zcela vyměněno. 48 h po transfekci byly přidány testované sloučeniny v různých koncentracích a 24 nM [³H] dexamethason (Pharmacia) v DMEM médiu. Buňky byly inkubovány 90 min. při teplotě 37 °C v atmosféře s 5% CO₂, poté byly třikrát promyty PBS pufrem (Sigma), ochlazeny na teplotu 4 °C (pH=7,4) a nakonec byly lyzovány v TRIS pufru (pH=8,0) (Sigma) s 0,2 % SDS (Sigma). Po přidavku scintilační kapaliny UltimaGold XR (Packard) byla v β-scintilačním počítacím zařízení Tricarb (Packard) změřena zbytková radioaktivita. Sloučeniny **9**, **10** a **27** byly schopny soutěžit s radioaktivním dexamethasonem o vazebné místo na glukokortikoidovém receptoru.

Stanovení začlenění steroidu do buněk

CHO a COS-1 buňky byly kultivovány v baňkách o ploše 75 cm² v médiu Hamm F 12 (Life Technologies) s 10 % FBS (CHO) nebo v médiu DMEM s 10 % FBS (COS-1) do fáze konfluence. K buňkám byla přidána radioaktivní sloučenina **10** v koncentraci 1 µM s celkovou aktivitou 2 µCi. Inkubace probíhala 90 min. při teplotě 37 °C v atmosféře s 5% CO₂. Buněčný supernatant byl oddělen, buňky byly lyzovány a poté byla zjištěna radioaktivita v buněčném lyzátu i v supernatantu. Sloučenina **10** byla schopna hromadit se ve vyšší koncentraci v buňkách než v supernatantu.

Stanovení inhibice proliferace myšího hybridu 13 T-buněk jakožto výsledku indukce apoptózy

V destičce s 96 jamkami byla provedena trojnásobná ředění testovaného steroidu v RPMI médiu (Imunološki zavod) s 10% PBS. K roztokům sloučenin bylo do každé jamky přidáno 20 000 buněk a inkubace probíhala přes noc při teplotě 37 °C a v atmosféře s 5% CO₂. Poté byla přidána aktivita [³H] thymidinu (Pharmacia) 1 µCi a inkubace probíhala další 3 hodiny. Poté byly buňky pomocí vývěvy přes GF/C filtr (Packard) odděleny od supernatantu. Do každé jamky bylo přidáno 30 µl scintilační kapaliny Microscynt O (Packard) a na β-scintilačním počítacím

zařízení (Packard) byla změřena začleněná radioaktivita. Specifita indukce apoptózy glukokortikoidy byla prokázána antagonizací inhibice proliferace pomocí mifepristonu (Sigma).

Sloučeniny 8, 9, 10 a 27 vykazovaly inhibici proliferace buněčného hybridomu 13.

Stanovení inhibice produkce interleukinu-2

Do destičky s 96 jamkami (Nunc) bylo do každé jamky naneseno 15 ng protilátek 2C11 (Pharmingen) a destička byla ponechána přes noc při teplotě 4 °C, aby došlo k adsorpci protilátek v PBS pufru (pH=7,4). PBS byl odstraněn, destička byla promyta RPMI médiem, poté bylo do každé jamky přidáno 50 000 buněk a inkubace probíhala v médiu s a bez ředění testovaných sloučenin. Koncentrace IL-2 v supernatantu byla měřena pomocí ELISA specifické pro myši IL-2 (R&D Systems).

Sloučeniny 9, 10 a 27 vykazují inhibici produkce interleukinu-2 indukovanou stimulací přes CD3 receptor.

Tabulka 2

Sloučenina	Vazba na glukokortikoidový receptor	Indukce apoptózy buněk H13	Inhibice syntézy IL-2
5	NS	-	-
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	NS	-	-
27	+	+	+
dexamethason	+	+	+

NS - nebylo stanoveno

Model otoku ucha indukovaného krotonovým olejem

Samci krysy Sprague Dawley o hmotnosti 200 až 250 g byli náhodně rozděleni do skupin, byli označeni a pomocí digitálního měřítka jim byla změřena výchozí tloušťka ucha. Kontrolní skupině bylo aplikováno do ucha 50 μ l rozpouštědla (aceton, Kemika). Stejným způsobem byla aplikována také testovaná sloučenina v dávce 1 mg/ucho nebo standard (1 mg/ucho dexamethasonu, Krka) rozpuštěné v acetonu. Po třiceti minutách byl 20% krotonovým olejem (Sigma) indukován otok ucha. Maximální intenzity zánětu bylo dosaženo 5 h po aplikaci krotonového oleje. Procento inhibice otoku ucha bylo stanoveno na základě porovnání uší léčených zvířat a kontrolní skupiny. V tomto modelu byla testována sloučenina **10**, která vykazovala podobnou aktivitu jako testovaný standard.

Model plicní eosinofilie u myši

Samci myši Balb/C o hmotnosti 20 až 25 g byli náhodně rozděleni do skupin. Aplikací injekce ovalbuminu (OVA, Sigma) i.p. v den 0 a poté den 14 u nich byla vyvolána senzitivita. Dvacátý den byly myši podrobeny provokačnímu testu prostřednictvím i.n. aplikace OVA (pozitivní kontrola nebo testované skupiny) nebo PBS (negativní kontrola). 48 h po i.n. aplikaci OVA byla zvířata podrobena anestézii a pomocí 1 ml PBS jim byl proveden výplach plic. Buňky byly separovány na cytocentrifuze Cytospin 3 (Shandon). Buňky byly fixovány v Diff-Quick (Dade) a na základě počítání alespoň 100 buněk bylo stanoveno procento eosinofilů.

Jako standardní látky pro negativní a pozitivní kontrolu byly použity fluticason a beclomethazon.

Sloučeniny byly podávány denně i.n. nebo i.p. v různých dávkách a to 2 dny před provokačním testem a až do ukončení testu.

Sloučeniny **8**, **9** a **10** v porovnání s pozitivní kontrolou statisticky významně (t-test, $p < 0,05$) snižovaly počet eosinofilů ve výplachu plic.

Vliv sloučenin na hmotnost brzlíku

Samci krysy Sprague Dawley o hmotnosti 200 g byli náhodně rozděleni do skupin po 6 zvířatech. Zvířatům v anestézii byly implantovány s.c. do hřbetu sterilní zvážené kuličky filtračního papíru. Kuličky u kontrolní skupiny byly impregnovány acetonem, zatímco u testovaných skupin byly impregnovány buď standardem (prednisolon, Sigma) nebo testovanou

sloučeninou **10**. Po 7 dnech byla zvířata uspána a byl jim odebrán a zvážen brzlík. Systemické účinky byly určeny na základě porovnání hmotnosti brzlíku testované a kontrolní skupiny.

Standard v porovnání s kontrolou statisticky významně snižoval hmotnost brzlíku, zatímco sloučenina **10** neměla na hmotnost brzlíku žádný vliv.

Příklady provedení vynálezu

Předmětný vynález je doložen následujícími příklady, které však nejsou v žádném směru limitující.

Příklad 1 Meziprodukt **XX**, kde R_4 reprezentuje kladinosovou skupinu (9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycin A)

Do roztoku 9-deoxo-9a-aza-9a-(β -kyanoethyl)-9a-homoerytromycinu A (3 g; 3,8 mmol) v ethanolu (100 ml) bylo přidáno 500 mg PtO_2 . Reakce probíhala v autoklávu 2 dny za tlaku 40 bar. Poté byla reakční směs zfiltrována a ethanol byl odpařen na rotační odparce. Zbytek byl přečištěn na koloně silikagelu (eluent: $CH_3OH:CH_2Cl_2:NH_4OH = 50:30:2$). Bylo získáno 700 mg čistého produktu. $MS(ES^+)$: 793 (MH^+)

Meziprodukt **XX**, kde R_4 reprezentuje hydroxylovou skupinu

Meziprodukt **XX** byl připraven způsobem popsaným v příkladu 1 z 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(β -kyanoethyl)-9a-homoerytromycinu A (3,5 g; 5,55 mmol). Bylo získáno 985 mg produktu. $MS(ES^+)$: 635 (MH^+).

Příklad 2 Meziprodukt **XIV**, kde R_4 reprezentuje kladinosovou skupinu

Do roztoku kyseliny 5-bromvalerové (1,282 g; 7,07 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (10 ml) byl přidán 1 ml (7,23 mmol) triethylaminu, 868 mg (7,10 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 0,940 ml (7,63 mmol) chloridu kyseliny pivalové. Roztok byl míchán po dobu 2 h při laboratorní teplotě při průtoku argonu a poté byl přidán roztok azitromycinu (2 g; 2,67 mmol) v 10 ml bezvodého CH_2Cl_2 . Reakční směs byla míchána tři dny při laboratorní teplotě. Poté bylo do reakční směsi přidáno 60 ml nasyceného roztoku $NaHCO_3$ a vytvořené vrstvy byly separovány. Vodná vrstva byla ještě dvakrát extrahována 40 ml CH_2Cl_2 . Spojené organické extrakty byly

promyty nasyceným roztokem NaCl, vysušeny přes K_2CO_3 a odpařeny na rotační odparce. Získaný olejový produkt byl přečištěn na koloně silikagelu (eluent: $CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH=90:9:1,5$). Bylo získáno 511 mg čistého produktu. MS(ES^+): 912 (MH^+).

Meziprodukty **XIV** a **XVI** byly připraveny postupem popsáním v příkladu 2.

Meziprodukt **XIV**, kde R_4 reprezentuje hydroxylovou skupinu

Meziprodukt **XIV** byl připraven z 3-dekladinosyl-azitromycinu (1 g; 1,71 mmol) a z kyseliny 5-bromvalerové (929 mg; 5,13 mmol). Bylo získáno 400 mg produktu. MS(ES^+): 754 (MH^+).

Meziprodukt **XVI**

Meziprodukt **XVI** byl připraven z 2'-acetyl-3-dekladinosyl-azitromycinu (1,1 g; 1,70 mmol) a kyseliny 5-bromvalerové (921 mg; 5,09 mmol). Bylo získáno 329 mg produktu. MS(ES^+): 795 (MH^+).

Příklad 3

Sloučenina 1

K suspenzi 9 α -chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (100 mg; 0,29 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (5 ml) chlazené pod argonem na teplotu 0 °C bylo přidáno 0,380 ml (2,73 mmol) triethylaminu, 80 mg (0,59 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, 230 mg (0,29 mmol) 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A a 235 mg (1,23 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-karbodiimidu. Reakční směs byla míchána po dobu 24 h při laboratorní teplotě při průtoku argonu. Poté byla reakční směs odpařena na rotační odparce na menší objem a byla přečištěna na koloně silikagelu (eluent: $CHCl_3:CH_3OH:NH_4OH = 6:1:0,1$). Bylo získáno 224 mg bílých krystalů (Tabulka 1).

Sloučeniny **2 až 12** byly připraveny z 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A a z příslušných steroidních kyselin způsobem, který je popsán v příkladu 3. Sloučeniny jsou uvedeny v Tabulce 1.

Sloučenina 2

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (230 mg; 0,29 mmol) a 11 β ,17 α -dihydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (100 mg; 0,29 mmol) byly získány bílé krystaly (285 mg).

Sloučenina 3

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (197 mg; 0,25 mmol) a 11 β -hydroxy-17 α -methoxyandrosta-4-en-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (90 mg; 0,25 mmol) byly získány bílé krystaly (115 mg).

Sloučenina 4

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (174 mg; 0,22 mmol) a 9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (80 mg; 0,22 mmol) byly získány bílé krystaly (224 mg).

Sloučenina 5

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (230 mg; 0,29 mmol) a 11 β -hydroxyandrosta-4-en-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (96 mg; 0,29 mmol) byly získány bílé krystaly (238 mg).

Sloučenina 6

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (230 mg; 0,29 mmol) a 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (106 mg; 0,29 mmol) byly získány bílé krystaly (225 mg).

Sloučenina 7

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (230 mg; 0,29 mmol) a 6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (110 mg; 0,29 mmol) byly získány bílé krystaly (107 mg).

Sloučenina 8

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (230 mg; 0,29 mmol) a 11 β ,17 α -dihydroxyandrosta-4-en-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (100 mg; 0,29 mmol) byly získány bílé krystaly (75 mg).

Sloučenina 9

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (230 mg; 0,29 mmol) a 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (115 mg; 0,29 mmol) byly získány bílé krystaly (258 mg).

Sloučenina 10

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (230 mg; 0,29 mmol) a 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (110 mg; 0,29 mmol) byly získány bílé krystaly (224 mg).

Sloučenina 11

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (197 mg; 0,24 mmol) a 9 α -chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (96 mg; 0,24 mmol) byly získány bílé krystaly (170 mg).

Sloučenina 12

Reakcí 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (230 mg; 0,29 mmol) a 17 α -hydroxyandrosta-4-en-3,11-dion-17 β -karboxylové kyseliny (100 mg; 0,29 mmol) byly získány bílé krystaly (247 mg).

Příklad 4**Sloučenina 13**

Směs 6 α ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α -trihydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylová kyselina-16,17-acetonidu (104 mg; 0,24 mmol), diizopropylethylaminu (45 ml, 0,26 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (65 mg; 0,48 mmol), 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (190 mg; 0,24 mmol) a hydrochloridu 1-(3-dimethyl-aminopropyl)-3-ethyl-karbodiimidu (184 mg; 0,96 mmol) v bezvodém DMF (10 ml) byla zahřívána pod refluxem a při teplotě 100 °C byla v atmosféře argonu míchána. Reakční směs byla poté

ochlazená a odpařena na rotační odparce. Zbytek byl přečištěn na koloně silikagelu (eluent: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH} = 6:1:0,1$). Bylo získáno 31 mg čistého produktu (Tabulka 1).

Sloučenina 14

Sloučenina 14 byla připravena způsobem, který je popsán v příkladu 4, a to z $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -trihydroxy-3-oxoandrost-1,4-dien- 17β -karboxylová kyselina -16,17-acetonidu (104 mg; 0,24 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (150 mg; 0,24 mmol). Bylo získáno 60 mg produktu (Tabulka 1).

Příklad 5

Sloučenina 15

K suspenzi 9α -chlor- 6α -fluor- $11\beta,17\alpha$ -dihydroxy- 16α -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny (110 mg; 0,27 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (5 ml) ochlazené na teplotu 0°C v průtoku argonu bylo přidáno 0,348 ml (2,5 mmol) triethylaminu, 73 mg (0,54 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, 169 mg (0,27 mmol) 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A a 215 mg (1,12 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-karbodiimidu. Směs byla míchána 24 h při laboratorní teplotě, odpařena na rotační odparce na menší objem a poté byla přečištěna na koloně silikagelu (eluent: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH} = 6:1:0,1$). Bylo získáno 235 mg bílých krystalů (Tabulka 1).

Sloučeniny 16 až 19 byly připraveny způsobem, který je popsán v příkladu 5 a jsou uvedeny v Tabulce 1.

Sloučenina 16

Reakcí 6α -fluor- $11\beta,17\alpha$ -dihydroxy- 16α -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny (90 mg; 0,24 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (150 mg; 0,24 mmol) byly získány bílé krystaly (138 mg).

Sloučenina 17

Reakcí $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,17\alpha$ -dihydroxy- 16α -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny (94 mg; 0,24 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (150 mg; 0,24 mmol) byly získány bílé krystaly (163 mg).

Sloučenina 18

Reakcí 11 β ,17 α -dihydroxyandrosta-4-en-3-on-17 β -karboxylové kyseliny (84 mg; 0,24 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (150 mg; 0,24 mmol) byly získány bílé krystaly (112 mg).

Sloučenina 19

Reakcí 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (110 mg; 0,29 mmol) a 3-dekladinosyl-9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A (185 mg; 0,29 mmol) byly získány bílé krystaly (155 mg).

Příklad 6**Sloučenina 20**

K suspenzi stereoisomerní kyseliny (20 *R,S*)-11 β ,17,20-trihydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-21-karboxylové kyseliny (200 mg; 0,53 mmol) v bezvodém CH₂Cl₂ (5 ml) pod argonem bylo přidáno 0,760 ml triethylaminu, 160 mg (1,2 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu, 460 mg (0,58 mmol) 9-deoxo-9a-aza-9a-(γ -aminopropyl)-9a-homoerytromycinu A a 470 mg (2,45 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-karbodiimidu. Směs byla míchána 24 h při laboratorní teplotě, poté byla odpařena na rotační odparce na menší objem a byla přečištěna na koloně silikagelu (eluent: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 6:1:0,1). Bylo získáno 405 mg produktu (Tabulka 1).

Příklad 7**Sloučenina 21**

Do roztoku 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (135 mg; 0,35 mmol) v bezvodém DMF (3 ml) byl přidán uhličitán draselný (49 mg; 0,35 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C při průtoku argonu a poté byl přidán roztok 311 mg (0,39 mmol) meziprojektu XVI ve 4 ml bezvodého DMF. Směs byla míchána 5 dní při laboratorní teplotě a poté byl DMF odpařen na rotační odparce. Zbytek byl přečištěn na koloně silikagelu (eluent: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 10:1:0,1). Bylo získáno 53 mg čistého produktu (Tabulka 1).

Příklad 8

Sloučenina 22

Do roztoku 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (100 mg; 0,25 mmol) v bezvodém DMF (3 ml) byl přidán uhličitan draselný (35 mg; 0,25 mmol). Reakční směs byla míchána teplotě 0 °C při průtoku argonu a poté byl přidán roztok 252 mg (0,28 mmol) meziprojektu XIV, kde R₄ představuje kladinosu, ve 4 ml bezvodého DMF. Směs byla míchána 2 dny při laboratorní teplotě, poté byl DMF odpařen na rotační odparce a zbytek byl přečištěn na koloně silikagelu (eluent: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 12:1:0,1). Bylo získáno 42 mg čistého produktu (Tabulka 1).

Sloučeniny 23 až 24 byly připraveny způsobem, který je popsán v příkladu 8 a jsou uvedeny v Tabulce 1.

Sloučenina 23

Reakcí 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (99 mg; 0,26 mmol) a 258 mg (0,31 mmol) meziprojektu XIV, kde R₄ reprezentuje kladinosu, byly získány bílé krystaly (42 mg).

Sloučenina 24

Reakcí 9 α -chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (81 mg; 0,2 mmol) a 222 mg (0,24 mmol) meziprojektu XIV, kde R₄ reprezentuje kladinosu, byly získány bílé krystaly (54 mg) (Tabulka 1).

Příklad 9

Sloučenina 25

Do roztoku 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (83 mg; 0,22 mmol) v bezvodém DMF (3 ml) byl přidán uhličitan draselný (30 mg; 0,22 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C při průtoku argonu a poté byl přidán roztok 182 mg (0,24 mmol) meziprojektu XIV, kde R₄ představuje hydroxylovou skupinu, ve 4 ml bezvodého DMF. Směs byla míchána 24 h při laboratorní teplotě, poté byl DMF odpařen na rotační odparce a zbytek byl přečištěn na koloně silikagelu (eluent: CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH = 10:1:0,1). Bylo získáno 57 mg čistého produktu.

Sloučeniny **26** až **27** byly připraveny způsobem, který je popsán v příkladu 9 a jsou uvedeny v Tabulce 1.

Sloučenina **26**

Reakcí 6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (85 mg; 0,22 mmol) a 225 mg (0,25 mmol) meziprojektu **XIV**, kde R₄ reprezentuje hydroxylovou skupinu, byly získány bílé krystaly (20 mg).

Sloučenina **27**

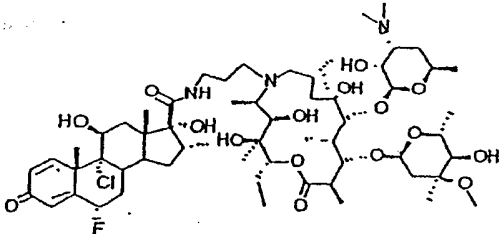
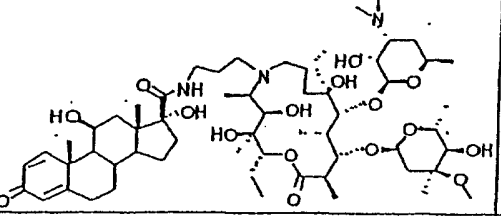
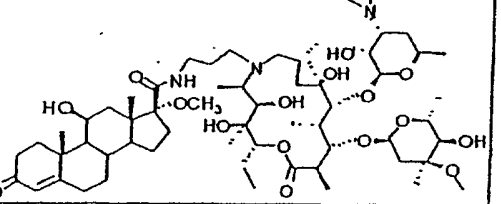
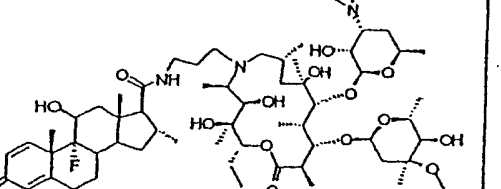
Reakcí 9 α -chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (100 mg; 0,24 mmol) a 200 mg (0,26 mmol) meziprojektu **XIV**, kde R₄ reprezentuje hydroxylovou skupinu, byly získány bílé krystaly (59 mg).

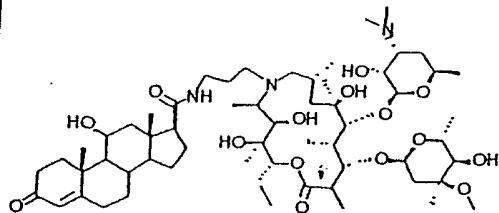
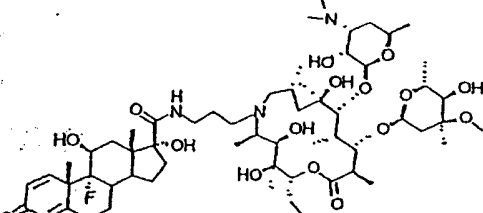
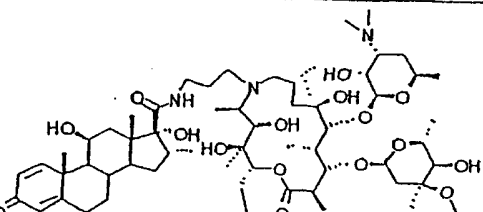
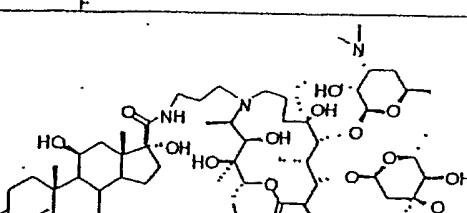
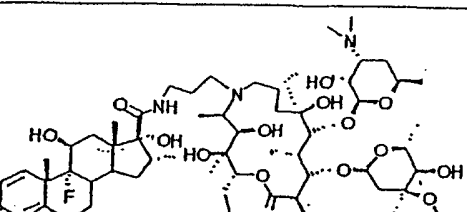
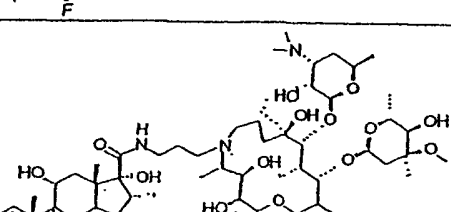
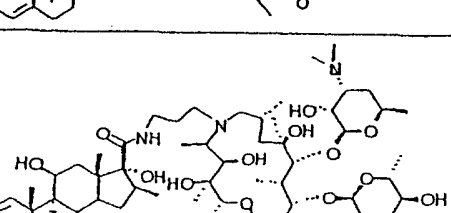
Příklad 10

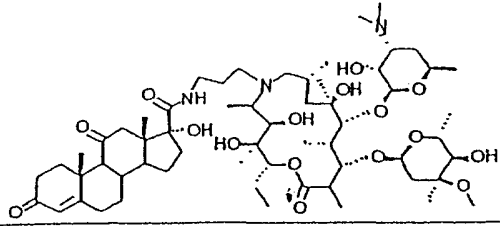
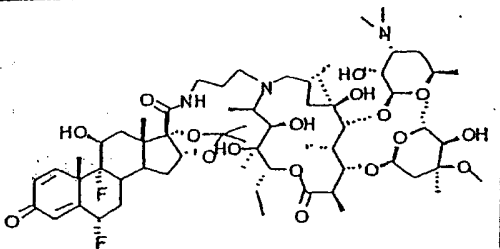
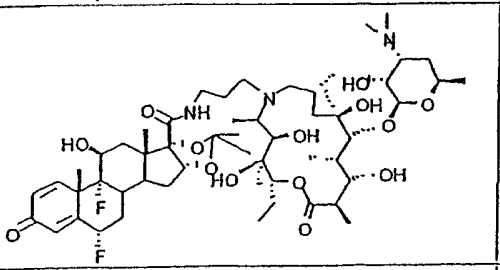
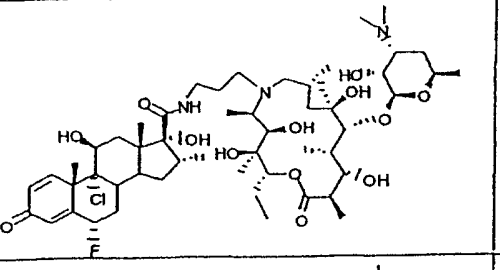
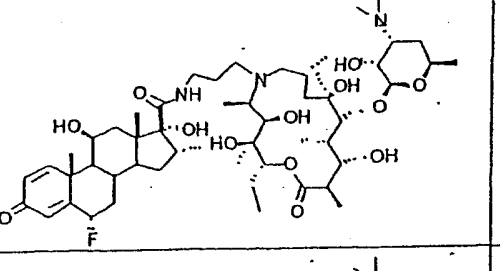
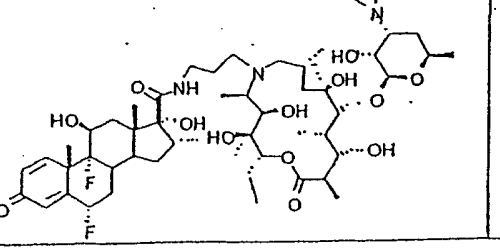
Sloučenina **27**

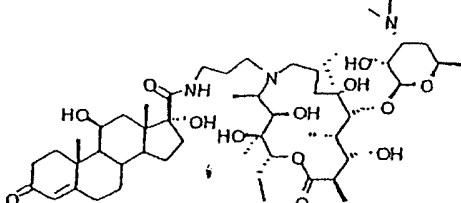
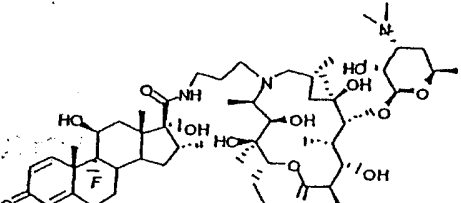
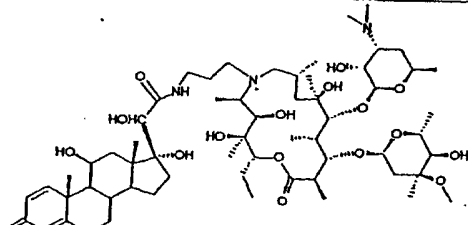
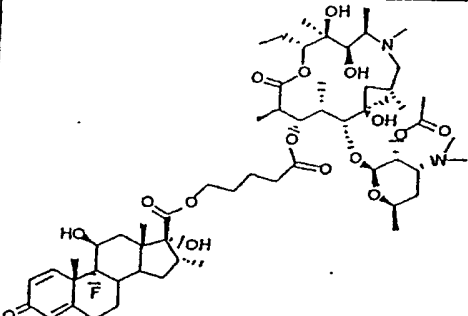
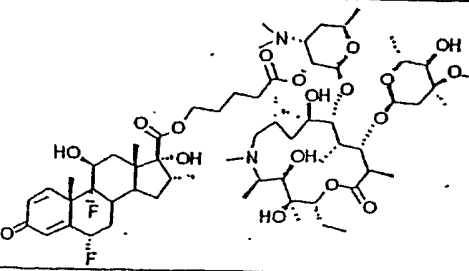
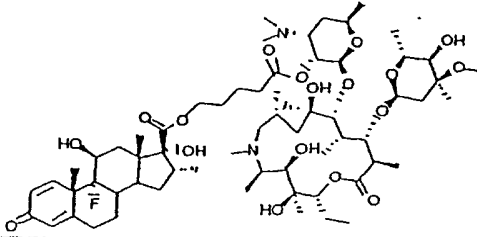
Do roztoku 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (80 mg; 0,21 mmol) v bezvodém DMF (3 ml) byl přidán uhličitan draselný (30 mg; 0,21 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 1 h při laboratorní teplotě při průtoku argonu a poté byl přidán roztok 163 mg (0,23 mmol) 3-O-dekladinosyl-6-O-methyl-3-oxoerytromycin-9-O-(2-bromethyl)oximu ve 3 ml bezvodého DMF. Reakční směs byla zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 4 h. Poté byla ochlazená na laboratorní teplotu a bylo přidáno 40 ml roztoku ethylacetátu a vody (1:1). Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou a vysušena přes bezvodý uhličitan draselný. Zbytek byl přečištěn na koloně silikagelu s použitím systému rozpouštědel chloroform:methanol:amoniak = 10:1:0,1. Bylo získáno 160 mg bílých krystalů (Tabulka 1).

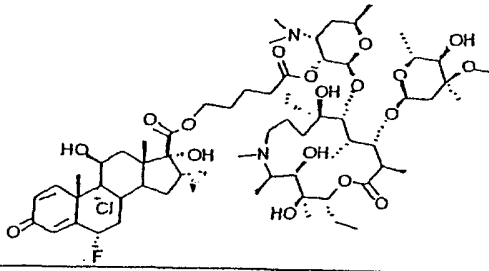
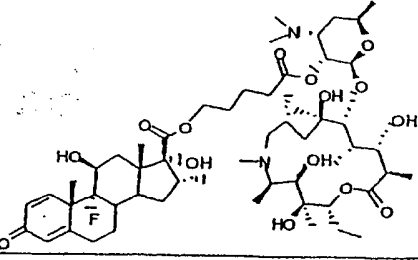
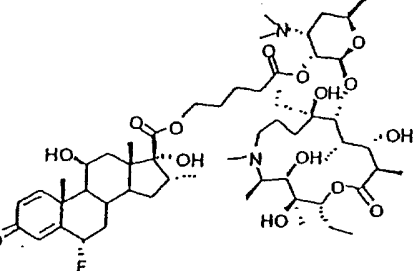
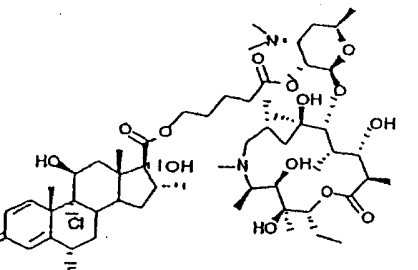
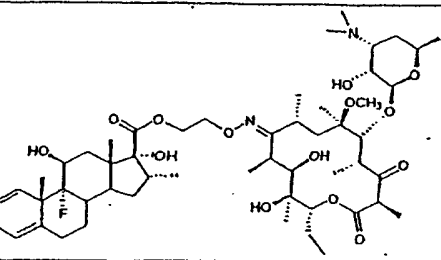
Tabulka 1

slouč.	struktura	vzorec molekuly	t.t. (°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

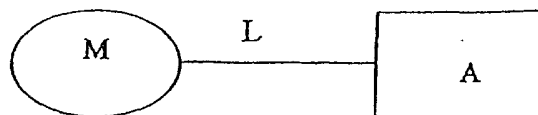
12		$C_{60}H_{101}N_3O_{16}$	-	1121
13		$C_{63}H_{103}F_2N_3O_{17}$	178	1212
14		$C_{55}H_{89}F_2N_3O_{14}$	-	1055
15		$C_{53}H_{87}ClFN_3O_{13}$	130-132	1086
16		$C_{53}H_{88}FN_3O_{13}$	202-204	995
17		$C_{53}H_{87}F_2N_3O_{13}$	182	1013

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

PATENTOVÉ NÁROKY

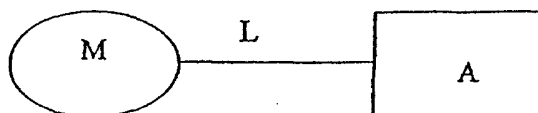
1. Sloučeniny, jejich soli a solváty v y z n a č u j í c í s e t í m, že jsou reprezentované sloučeninou obecného vzorce I



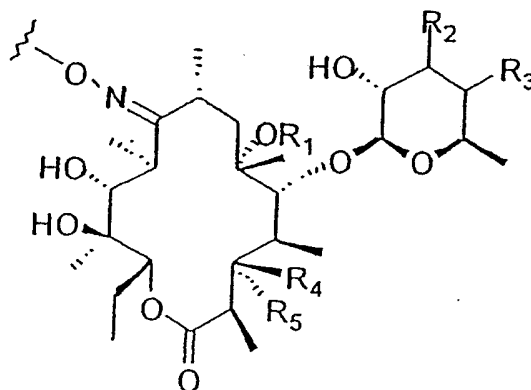
pro kterou je charakteristické to, že **M** reprezentuje makrolidovou podjednotku, jejíž vlastností je schopnost hromadit se v zánětlivých buňkách, **A** reprezentuje protizánětlivou podjednotku, která může být steroidní nebo nesteroidní a **L** reprezentuje řetězec, který spojuje **M** a **A**,

a zlepšený terapeutický účinek těchto sloučenin při léčbě zánětlivých onemocnění a stavů.

2. Sloučeniny, jejich soli a solváty v y z n a č u j í c í s e t í m, že jsou reprezentované sloučeninou obecného vzorce I



které jsou charakterizovány tím, že **M** reprezentuje makrolidovou podjednotku obecných vzorců III, IV, V, VI, VII



kde

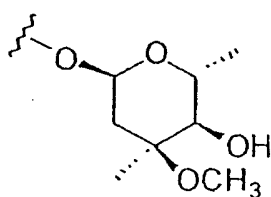
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

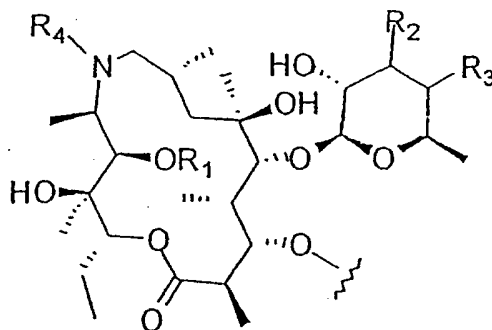
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podstrukturou $-NR'R''$

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



R_4 a R_5 mohou spolu také tvořit karbonylovou skupinu, avšak s tou podmínkou, že R_1 je pak methylová skupina;



III

kde

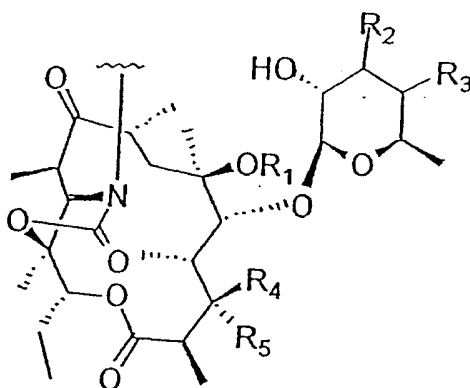
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

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

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 může být libovolná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylová skupina;



IV

kde

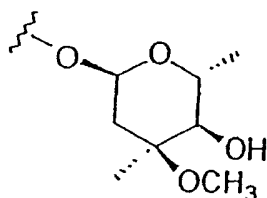
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

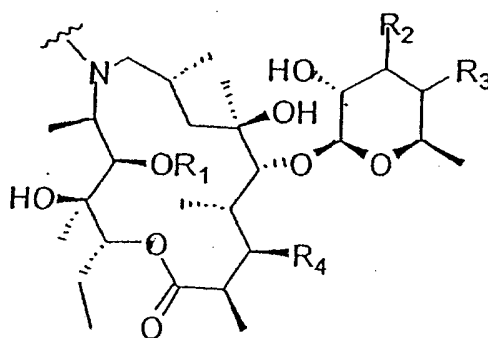
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podstrukturou $-NR'R''$

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



R_4 a R_5 mohou spolu také tvořit karbonylovou skupinu, avšak s tou podmínkou, že R_1 je pak methylová skupina;



V

kde

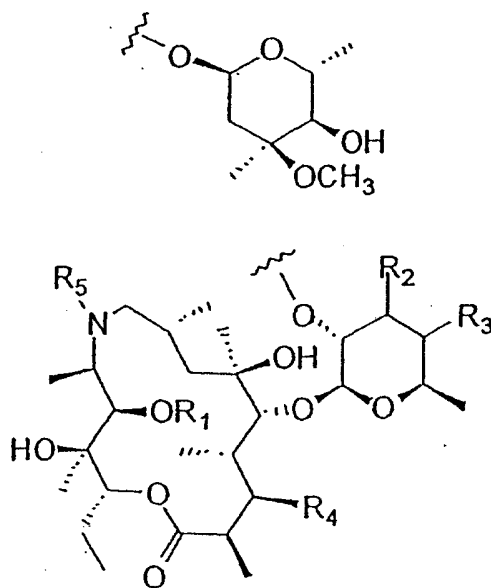
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

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

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



VI

kde

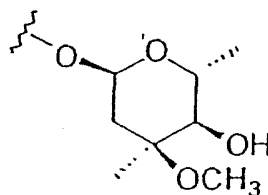
R_1 je vodík nebo methylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

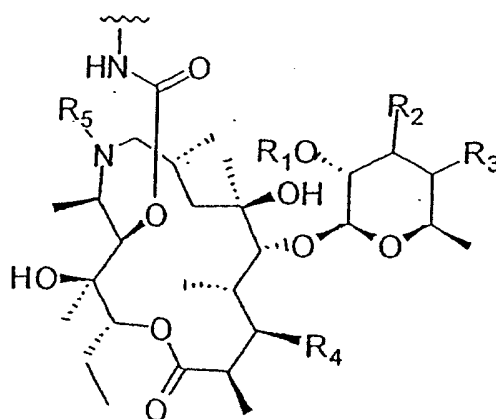
R_2 je aminoskupina reprezentovaná podstrukturou $-NR'R''$

kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



R_5 může být libovolná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylová skupina;



VII

kde

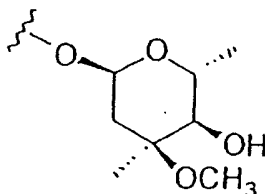
R_1 je vodík nebo acetylová skupina,

R_2 a R_3 jsou oba vodíky nebo spolu tvoří vazbu, nebo

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

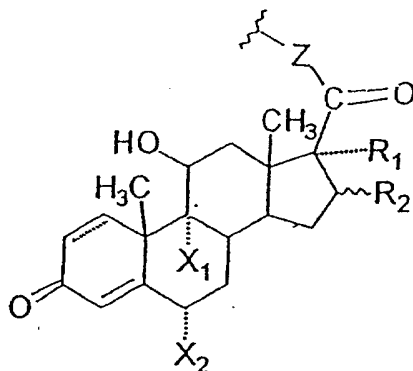
kde R' a R'' mohou být nezávisle na sobě vodík nebo libovolná alkylová nebo cykloalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je hydroxylová nebo kladinosylová skupina reprezentovaná strukturou



R_5 může být libovolná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylová skupina,

a **A** představuje protizánětlivou podjednotku obecných vzorců VIII, IX, X, XI, XII, XIII



VIII

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

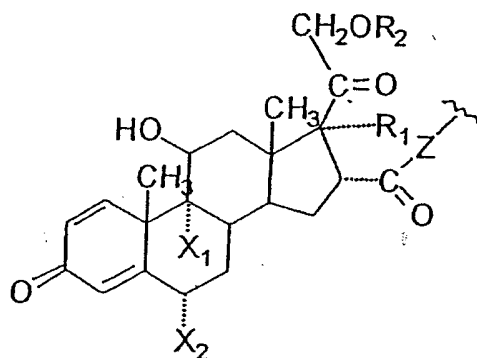
R_2 reprezentuje vodík nebo methylovou skupinu, která může být orientována v α - nebo β -pozici,

X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

přičemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom,

1,2 pozice může být reprezentovaná dvojnou nebo jednoduchou vazbou uhlík-uhlík;



IX

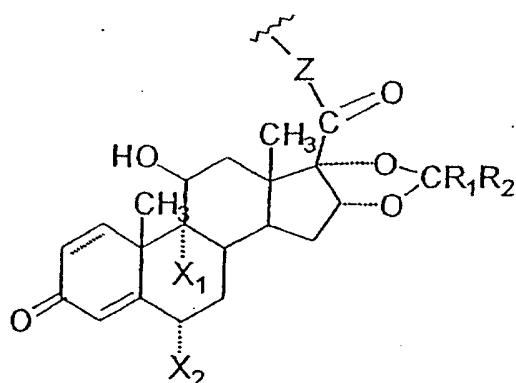
kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu, R_1 je vodík nebo hydroxylová nebo O-acylová nebo O-alkylová skupina,

R_2 reprezentuje vodík nebo acylovou skupinu,

X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

přičemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom;



X

nebo její stereoisomerní formy, kde 1,2-pozice reprezentuje nasycenou nebo nenasycenou dvojnou vazbu, přičemž Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

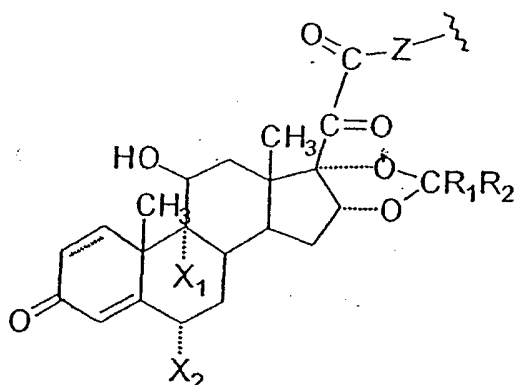
R_1 reprezentuje vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_2 reprezentuje vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 10 atomy uhlíku s tím, že R_1 a R_2 nejsou současně vodík,

X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

přičemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom;



XI

nebo její stereoisomerní formy, kde 1,2-pozice reprezentuje nasycenou nebo nenasycenou dvojnou vazbu, přičemž Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

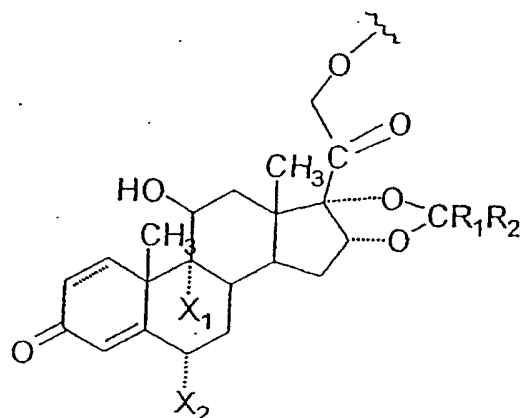
R_1 reprezentuje vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_2 reprezentuje vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 10 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_1 a R_2 nejsou současně vodík,

X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

přičemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom;



XII

nebo její stereoisomerní formy, kde 1,2-pozice reprezentuje nasycenou nebo nenasycenou dvojnou vazbu

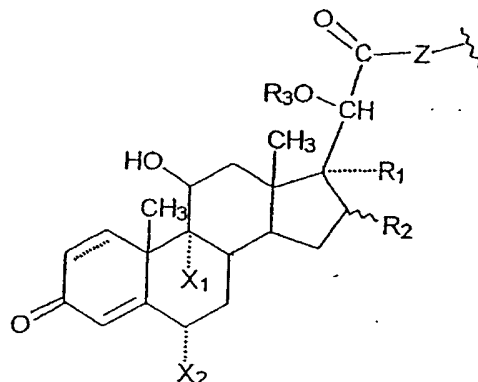
R_1 reprezentuje vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku,

R_2 reprezentuje vodík, lineární nebo větvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 10 atomy uhlíku, avšak s tou podmínkou, že R_1 a R_2 nejsou současně vodík,

X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

příčemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom;



XIII

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu, R_1 je vodík nebo hydroxylová skupina s volným vodíkem nebo hydroxylová skupina nebo O-acylová nebo O-alkylová skupina,

R_2 reprezentuje vodík nebo methylovou skupinu, která může být orientována v α - nebo β -pozici,

R_3 reprezentuje vodík nebo radikál kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku,

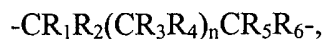
X_1 je vodík nebo halogen,

X_2 je vodík nebo halogen,

příčemž halogen znamená fluor, chlor nebo brom,

1,2 pozice může reprezentovat dvojnou nebo jednoduchou vazbu uhlík-uhlík,

a **L** reprezentuje řetězec obecného vzorce



kde $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6$ mohou být vodík, C_1 až C_4 alkylová skupina, arylová skupina, methoxyskupina, halogen, hydroxyskupina nebo merkaptoskupina, přičemž n je 1 až 10 a jedna nebo více skupin $-\text{CR}_3\text{R}_4-$ mohou být substituovány kyslíkem, sírou, aromatickým jádrem nebo aminoskupinou dále nesoucí vodík nebo C_1 až C_4 alkylovou nebo arylovou skupinu, avšak s tou podmínkou, že se alespoň jedna methylenová skupina nachází na konci připojení **L** skupiny.

3. Sloučenina a sůl podle nároku 1 a 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je charakterizována tím, že

makrolidová podjednotka **M** ze struktury I je reprezentována obecným vzorcem II, kde

R_1 je methylová skupina,

R_2 je dimethylaminová skupina,

s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je kladinosa,

R_4 a R_5 mohou spolu tvořit karbonylovou skupinu,

a steroidní podjednotka struktury I je reprezentována jednou ze sloučenin **VIII** až **XI** a **XIII**,

kde **VIII** je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R_1 je hydroxylová skupina, která může mít volný vodík nebo je dále alkylována alkylovou skupinou R' s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylovou skupinou,

R_2 je vodík nebo methylová skupina,

X_1 je vodík nebo fluor,

X_2 je vodík,

kde **IX** je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R_1 je vodík,

R_2 je vodík,

X_1 je fluor

X_2 je vodík,

kde **X** je definována v nárocích 1 a 2,

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

1,2 pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde **XI** je definována v nárocích 1 a 2,

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

1,2 pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde **XIII** je definována v nárocích 1 a 2,

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

1,2 pozice je dvojná vazba uhlík-uhlík,

R_1 je hydroxylová skupina,

R_2 je vodík nebo methylová skupina v pozici α - nebo β -, výhodněji v α -pozici,

R_3 je vodík,

X_1 je vodík, fluor nebo chlor,

X_2 je vodík nebo fluor,

kde řetězec **L** je definován v nároku 2,

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

4. Sloučenina a sůl podle nároku 1 a 2 v y z n a ě u j í c í s e t í m, že je charakterizována tím, že makrolidová podjednotka **M** ze struktury I je reprezentována obecným vzorcem **III**, kde R_1 je vodík, R_2 je dimethylaminová skupina, s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R_4 je methylová skupina,

a steroidní podjednotka ze struktury I je reprezentována jednou ze sloučenin **VIII** až **XI** a **XIII**,

kde **VIII** je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R_1 je hydroxylová skupina, která může mít volný vodík nebo je dále alkylována alkylovou skupinou $R's$ 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylovou skupinou,

R_2 je vodík nebo methylová skupina,

X_1 je vodík nebo fluor,

X_2 je vodík,

kde **IX** je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R_1 je vodík,

R_2 je vodík,

X_1 je fluor,

X_2 je vodík,

kde **X** je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde **XI** je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde **XIII** je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je dvojná vazba uhlík-uhlík,

R₁ je hydroxylová skupina,

R₂ je vodík nebo methylová skupina v pozici α - nebo β -, výhodněji v α -pozici,

R₃ je vodík,

X₁ je vodík, fluor nebo chlor,

X₂ je hydrogen nebo fluor,

kde řetězec L je naznačen v nároku 2,

kde R₁ až R₄ jsou vodík a n je 1 až 10.

5. Sloučenina a sůl podle nároku 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je charakterizována tím, že

makrolidová podjednotka **M** struktury I je reprezentována obecným vzorcem **IV**, kde

R₁ je vodík,

R₂ je dimethylaminová skupina,

s tou podmínkou, že R₃ je pak vodík,

R₄ a R₅ mohou spolu vytvářet karbonylovou skupinu,

a steroidní podjednotka struktury I je reprezentována jednou ze sloučenin **VIII** až **XI** a **XIII**,

kde **VIII** je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R₁ je hydroxylová skupina, která může mít volný vodík nebo je dále alkylována alkylovou skupinou R's 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylovou skupinou,

R₂ je vodík nebo methylová skupina,

X₁ je vodík nebo fluor,

X₂ je vodík,

kde **IX** je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R₁ je vodík,

R₂ je vodík,

X₁ je fluor,

X_2 je vodík,

kde **X** je definována v nárocích 1 a 2,

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

1,2-pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde **XI** je definována v nárocích 1 a 2,

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

1,2-pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde **XIII** je definována v nárocích 1 a 2,

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

1,2-pozice je dvojná vazba uhlík-uhlík,

R_1 je hydroxylová skupina,

R_2 je vodík nebo methylová skupina v pozici α - nebo β -, výhodněji v α -pozici,

R_3 je vodík,

X_1 je vodík, fluor nebo chlor,

X_2 je vodík nebo fluor,

kde řetězec **L** je definován v nároku 2

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

6. Sloučenina a sůl podle nároku 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je charakterizována tím, že
- makrolidová podjednotka **M** ze struktury I je reprezentována obecným vzorcem **V**, kde
- R_1 je vodík,
- R_2 je dimethylaminová skupina,
- s touto podmínkou, že R_3 je pak vodík,

R₄ je kladinosa nebo hydroxylová skupina,

a steroidní podjednotka struktury I je reprezentována jednou ze sloučenin VIII až XI a XIII,

kde VIII je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R₁ je hydroxylová skupina, která může mít volný vodík nebo je dále alkylována alkylovou skupinou R's 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylovou skupinou,

R₂ je vodík nebo methylová skupina,

X₁ je vodík nebo fluor,

X₂ je vodík,

kde IX je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R₁ je vodík,

R₂ je vodík,

X₁ je fluor,

X₂ je vodík,

kde X je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je nenasycená,

R₁ a R₂ jsou methylové skupiny,

X₁ je fluor,

X₂ je fluor,

kde XI je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je nenasycená,

R₁ a R₂ jsou methylové skupiny,

X₁ je fluor,

X₂ je fluor,

kde XIII je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je dvojná vazba uhlík-uhlík,

R₁ je hydroxylová skupina,

R₂ je vodík nebo methylová skupina v pozici α - nebo β -, výhodněji v α -pozici,

R₃ je vodík,

X₁ je vodík, fluor nebo chlor,

X₂ je vodík nebo fluor,

kde řetězec L je definován v nároku 2,

kde R₁ až R₄ jsou vodík a n je 2 až 10.

7. Sloučenina a sůl podle nároku 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je charakterizována tím, že

makrolidová podjednotka M struktury I je reprezentována obecným vzorcem VI, kde

R₁ je vodík,

R₂ je dimethylaminová skupina,

s tou podmínkou, že R₃ je pak vodík,

R₄ je kladinosa nebo hydroxylová skupina,

R₅ je methylová skupina,

a steroidní podjednotka struktury I je reprezentována jednou ze sloučenin VIII až XI a XIII,

kde VIII je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R₁ je hydroxylová skupina, která může mít volný vodík nebo je dále alkylována alkylovou skupinou R's 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylovou skupinou,

R₂ je vodík nebo methylová skupina,

X₁ je vodík nebo fluor,

X₂ je vodík,

kde IX je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R₁ je vodík,

R₂ je vodík,

X_1 je fluor,

X_2 je vodík,

kde X je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde XI je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde A_6 je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je dvojná vazba uhlík-uhlík,

R_1 je hydroxylová skupina,

R_2 je vodík nebo methylová skupina v pozici α - nebo β -, výhodněji v α -pozici,

R_3 je vodík,

X_1 je vodík, fluor nebo chlor,

X_2 je vodík nebo fluor,

kde řetězec L je definován v nároku 2,

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

8. Sloučenina a sůl podle nároku 1 a 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je charakterizována tím, že makrolidová podjednotka M struktury I je reprezentována obecným vzorcem VII, kde R_1 je vodík, R_2 je dimethylaminová skupina,

s tou podmínkou, že R_3 je pak vodík,
 R_4 je kladinosa nebo hydroxylová skupina,
 R_5 je methylová skupina,

a steroidní podjednotka struktury I je reprezentována jednou z výhodných sloučenin VIII až XI a XIII,

kde VIII je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R_1 je hydroxylová skupina, která může mít volný vodík nebo je dále alkylována alkylovou skupinou $R's$ 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylovou skupinou,

R_2 je vodík nebo methylová skupina,

X_1 je vodík nebo fluor,

X_2 je vodík,

kde IX je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

R_1 je vodík,

R_2 je vodík,

X_1 je fluor,

X_2 je vodík,

kde X je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde XI je definována v nárocích 1 a 2,

kde Z reprezentuje kyslík nebo NH skupinu,

1,2-pozice je nenasycená,

R_1 a R_2 jsou methylové skupiny,

X_1 je fluor,

X_2 je fluor,

kde **XIII** je definována v nárocích 1 a 2,

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

1,2 pozice je dvojná vazba uhlík-uhlík,

R_1 je hydroxylová skupina

R_2 je vodík nebo methylová skupina v pozici α - nebo β -, výhodněji v α -pozici,

R_3 je vodík,

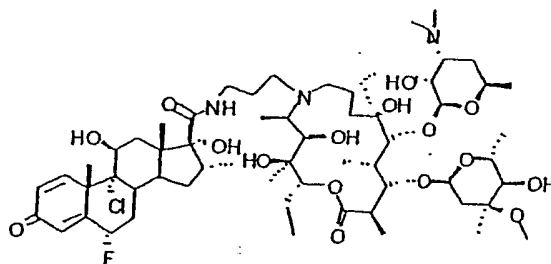
X_1 je vodík, fluor nebo chlor,

X_2 je hydrogen nebo fluor,

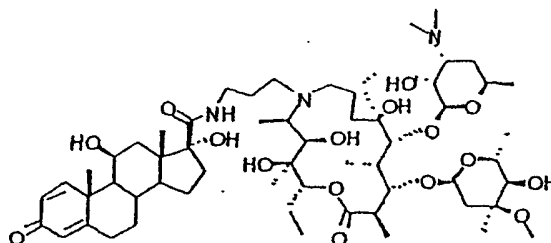
kde řetězec **L** je definován v nároku 2

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

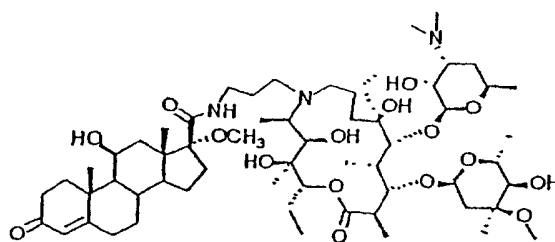
9. Sloučenina 1 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



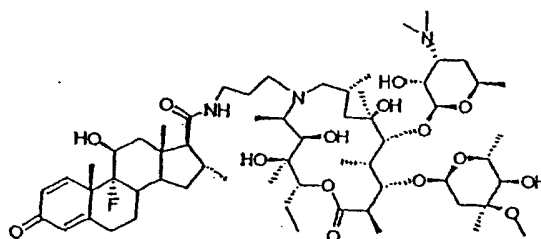
10. Sloučenina 2 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



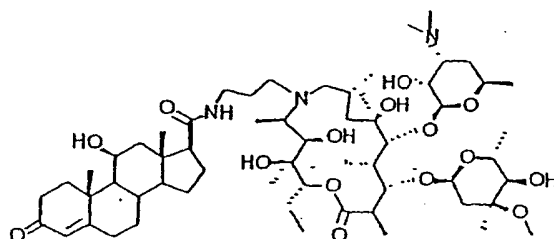
11. Sloučenina 3 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



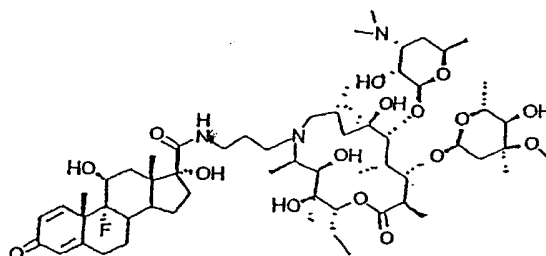
12. Sloučenina 4 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



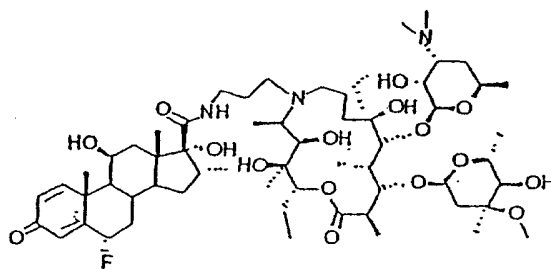
13. Sloučenina 5 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



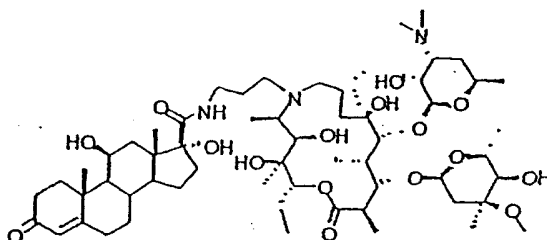
14. Sloučenina 6 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



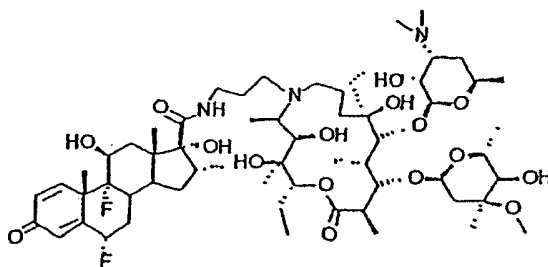
15. Sloučenina 7 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



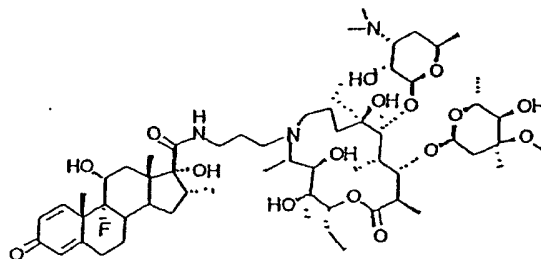
16. Sloučenina 8 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



17. Sloučenina 9 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



18. Sloučenina 10 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



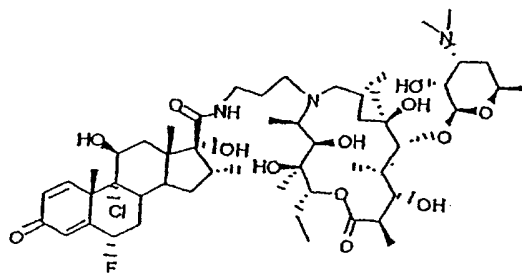
-

-
- The chemical structure shows a steroid nucleus with a ketone at C3, a double bond at C5, and a complex side chain at C17. The side chain includes a quaternary nitrogen atom, several hydroxyl groups, and two sugar moieties (one a pyranose, the other a furanose) attached via glycosidic bonds. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

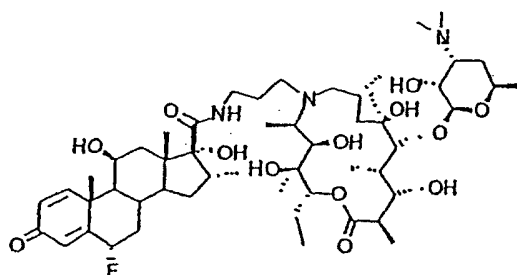
-
- The chemical structure is a complex steroid derivative. It features a steroid nucleus with several functional groups: a ketone at C-3, a fluorine atom at C-14, and multiple hydroxyl groups at C-11, C-13, C-15, C-16, C-17, and C-20. A complex sugar moiety is attached to the C-20 position via an ether linkage. The sugar moiety consists of a pyranose ring with a methyl group at C-2, a hydroxyl group at C-3, and a methoxy group at C-4. The sugar is further substituted with a methyl group at C-5 and a methoxy group at C-6. The steroid nucleus also has a methyl group at C-10 and a methyl group at C-13. The structure is drawn with stereochemistry indicated by wedges and dashes.

-
- The chemical structure is a complex polycyclic molecule, likely a steroid derivative. It features a multi-ring system with several functional groups. Key features include:
 - A ketone group (=O) on the leftmost ring.
 - Two fluorine atoms (F) attached to the rings.
 - Multiple hydroxyl groups (OH) attached to various rings.
 - A complex side chain on the right, including a nitrogen atom (N) and several oxygen atoms (O) in a cyclic arrangement.
 - Various other functional groups and substituents, including a carbonyl group (C=O) and a hydroxyl group (OH) on the side chain.

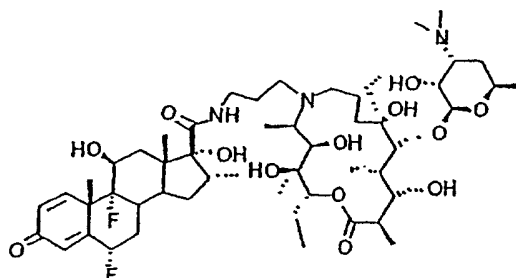
23. Sloučenina 15 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



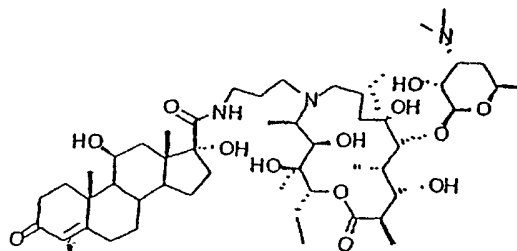
24. Sloučenina 16 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



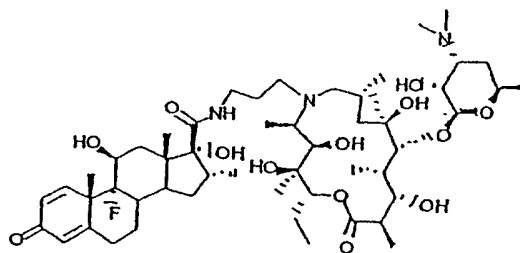
25. Sloučenina 17 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



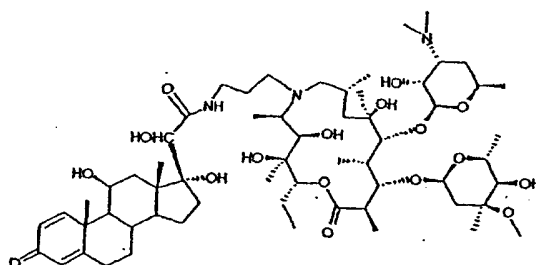
26. Sloučenina 18 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



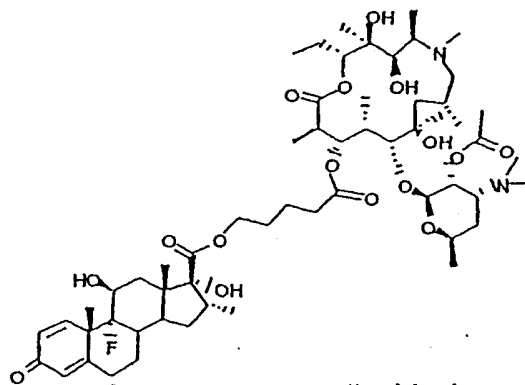
27. Sloučenina 19 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



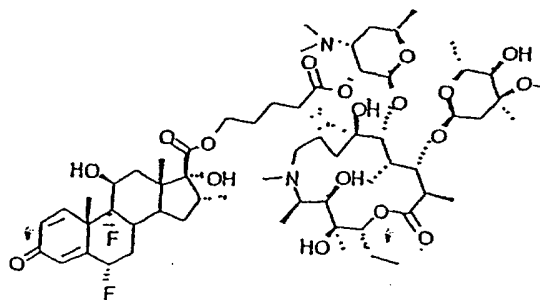
28. Sloučenina 20 podle nároků 1, 2 a 6 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



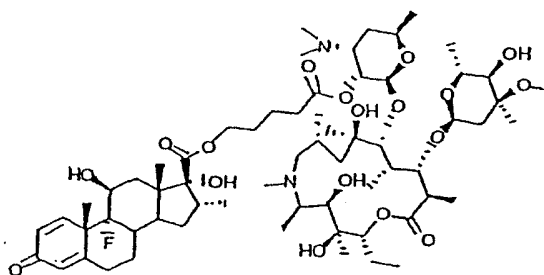
29. Sloučenina 21 podle nároků 1, 2 a 4 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



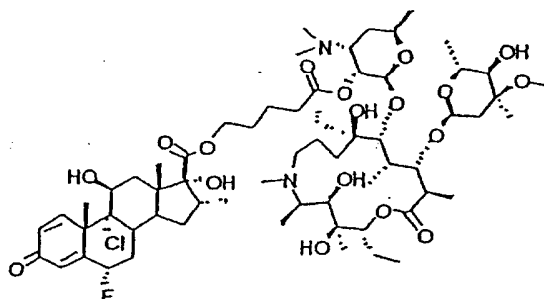
30. Sloučenina 22 podle nároků 1, 2 a 7 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



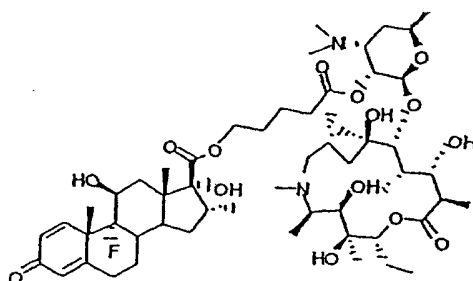
31. Sloučenina 23 podle nároků 1, 2 a 7 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



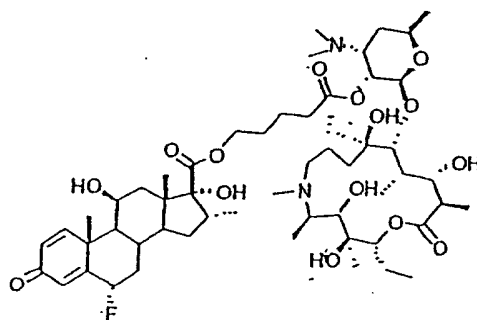
32. Sloučenina 24 podle nároků 1, 2 a 7 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



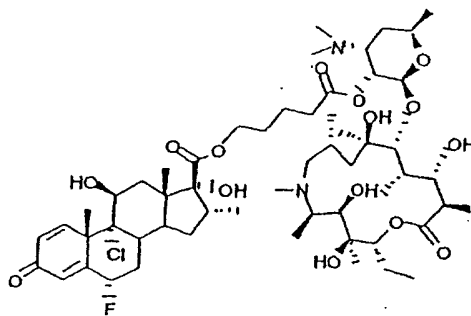
33. Sloučenina 25 podle nároků 1, 2 a 7 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



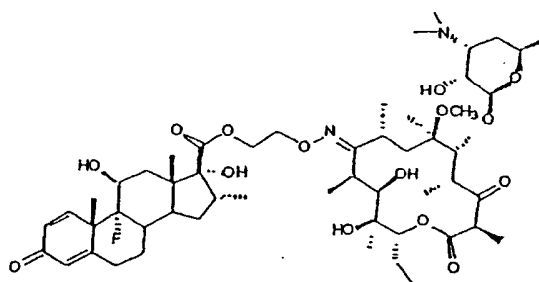
34. Sloučenina 26 podle nároků 1, 2 a 7 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



35. Sloučenina 27 podle nároků 1, 2 a 7 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



36. Sloučenina 28 podle nároků 1, 2 a 3 vyznačující se tím, že je charakterizována vzorcem



37. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I vyznačující se tím, že všechny symboly a radikály mají takový význam, jako je definován v nárocích 1 a 2 a který je charakterizován tím, že sloučeniny mohou být připraveny z příslušné steroidní části reprezentované strukturami VIII až XI a XIII, kde všechny radikály a symboly mají stejný význam jako je definován pro podstruktury VIII až XI a XIII a z makrolidového meziproductu reprezentovaného strukturou XX a to jejich spojením prostřednictvím řetězců reprezentovaných strukturou L, kde je pro vytvoření amidové vazby z karboxylových kyselin steroidních podjednotek naznačených pomocí vzorců VIII až XI a XIII použita aktivace karboxydiimidem a benzotriazolem (HOBT) v bezvodém dichlormethanu v přítomnosti báze jako je triethylamin při laboratorní teplotě pod průtokem vhodného inertního plynu.
38. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I vyznačující se tím, že všechny symboly a radikály mají takový význam, jako je definován v nárocích 1 a 2 a který je charakterizován tím, že sloučeniny mohou být připraveny z příslušné steroidní části reprezentované strukturami VIII až XI a XIII, přičemž všechny radikály a symboly mají stejný význam jako je definován pro podstruktury VIII až XI a XIII a z makrolidového meziproductu reprezentovaného strukturou XIV a to jejich spojením prostřednictvím

řetězců reprezentovaných strukturou **L**, kde je pro vytvoření esterové vazby z karboxylových kyselin steroidních podjednotek naznačených pomocí vzorců **VIII** až **XI** a **XIII** použita reakce s K_2CO_3 v bezvodém dimethylformamidu při průtoku vhodného inertního plynu.

39. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce **I** v y z n a č u j í c í s e t í m, že všechny symboly a radikály mají takový význam, jako je definován v nárocích 1 a 2 a který je charakterizován tím, že sloučeniny mohou být připraveny z příslušné steroidní části reprezentované strukturami **VIII** až **XI** a **XIII**, přičemž všechny radikály a symboly mají stejný význam jako je definován pro podstruktury **VIII** až **XI** a **XIII** a z makrolidového meziprojektu reprezentovaného strukturou **XVI** a to jejich spojením prostřednictvím řetězců reprezentovaných strukturou **L**, kde je pro vytvoření esterové vazby z karboxylových kyselin steroidních podjednotek naznačených pomocí vzorců **VIII** až **XI** a **XIII** použita reakce s K_2CO_3 v bezvodém dimethylformamidu při průtoku vhodného inertního plynu.
40. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce **I** v y z n a č u j í c í s e t í m, že všechny symboly a radikály mají takový význam, jako je definován v nárocích 1 a 2 a který je charakterizován tím, že sloučeniny mohou být připraveny z příslušné steroidní části reprezentované strukturami **VIII** až **XI** a **XIII**, přičemž všechny radikály a symboly mají stejný význam jako je definován pro podstruktury **VIII** až **XI** a **XIII** a z makrolidového meziprojektu reprezentovaného strukturou **XVII** a to jejich spojením prostřednictvím řetězců reprezentovaných strukturou **L**, kde je pro vytvoření esterové vazby z karboxylových kyselin steroidních podjednotek naznačených pomocí vzorců **VIII** až **XI** a **XIII** použita reakce s K_2CO_3 v bezvodém dimethylformamidu při průtoku vhodného inertního plynu.
41. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce **I** v y z n a č u j í c í s e t í m, že všechny symboly a radikály mají takový význam, jako je definován v nárocích 1 a 2 a který je charakterizován tím, že sloučeniny mohou být připraveny z příslušné steroidní části reprezentované strukturami **VIII** až **XI** a **XIII**, přičemž všechny radikály a symboly mají stejný význam jako je definován pro podstruktury **VIII** až **XI** a **XIII**, přičemž syntéza je prováděna tak, že je smíchán steroidní meziprojekt **IXX** a makrolidový meziprojekt

reprezentovaný strukturou **XXI** v acetonitrilu při teplotě od 20 do 60 °C při průtoku vhodného inertního plynu.

42. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I v y z n a č u j í c í s e t í m, že všechny symboly a radikály mají takový význam, jako je definován v nárocích 1 a 2 a který je charakterizován tím, že sloučeniny mohou být připraveny z příslušné steroidní části reprezentované strukturami **VIII** až **XI** a **XIII**, přičemž všechny radikály a symboly mají stejný význam jako je definován pro podstruktury **VIII** až **XI** a **XIII**, přičemž esterifikace je prováděna pomocí steroidního meziprojektu **XXII** a makrolidu s volnou reaktivní hydroxylovou skupinou a jejich smícháním s chloridem kyseliny pivalové jako aktivátorem při laboratorní teplotě v přítomnosti báze jako je triethylamin a při průtoku vhodného inertního plynu.
43. Použití sloučenin podle nároků 1 až 36 v humánním nebo veterinárním lékařství.
44. Použití sloučenin podle nároků 1 až 36 v terapii u pacientů se zánětlivými stavy a onemocněními.
45. Použití sloučenin podle nároků 1 až 36 v terapii u pacientů s astmatem, alergickou rinitidou, nosními polypy, onemocněními střev jako je Krohnova choroba, kolitidou, ulcerózní kolitidou, dermatologickými záněty jako je ekzém, psoriáza, alergická dermatitida, neurodermatitida, pruritus, konjunktivitida a revmatoidní artritida.
46. Použití sloučenin podle nároků 1 až 36 při léčbě a prevenci zánětlivých stavů a onemocnění, které jsou indukované nadměrnou neregulovanou produkcí cytokinů a zprostředkovatelů zánětu, kdy mohou být vhodné farmaceutické prostředky podávány lokálně, parenterálně nebo orálně.
47. Použití sloučenin podle nároků 1 až 36 jako aktivních látek ve farmaceutických prostředcích určených pro orální, rektální, parenterální, perkutánní a inhalační aplikaci u lidí a zvířat.