PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2002 - 4203

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 J 3/00
A 61 K 31/56
A 61 P 29/00

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.06.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0015876**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.04.2003**
(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/07249**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/000679**

(71) Přihlašovatel:
NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:
Cuenoud Bernard, Horsham, GB;
Beattie David, Horsham, GB;
Keller Thomas Hugo, Horsham, GB;
Pilgrim Gaynor Elizabeth, Horsham, GB;
Sandham David Andrew, Horsham, GB;
Watson Simon James, Horsham, GB;

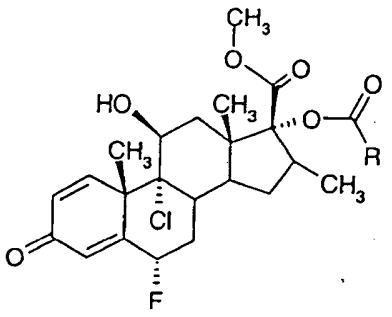
(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

9alfa-Chlor-6alfa-fluor-17alfa-hydroxy-16-methyl-17beta-methoxykarbonyl-androst-1,4-dieny esterifikované v poloze 17alfa cyklickou acylovou skupinou

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená jednovalenční cyklickou organickou skupinu mající 3 až 15 atomů v kruhovém systému. Tato sloučenina je použitelná jako léčivo.



CZ 2002 - 4203 A3

93376

19.12.02

PV 2002 - 4203

181159/KB

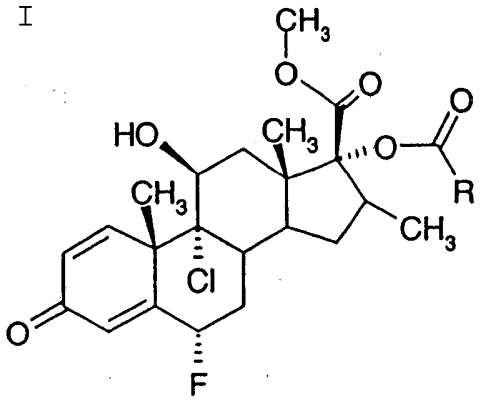
9alfa-Chlor-6alfa-fluor-17alfa-hydroxy-16-methyl-17beta-methoxykarbonyl-androst-1,4-dieny esterifikované v poloze 17alfa cyklickou acylovou skupinou

Oblast techniky

Vynález se týká organických sloučenin, jejich přípravy a jejich použití jako farmaceutika.

Podstata vynálezu

V rámci jednoho provedení vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém R znamená jednovalenční organickou skupinu obsahující 3 až 15 atomů v kruhovém systému.

Výrazy použité v textu této přihlášky vynálezu mají následující významy:

"C_1-C_4-alkylová skupina" znamená přímou nebo rozvětvenou C_1-C_4-alkylovou skupinu, kterou může být methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová

skupina, n-butylová skupina, sek-butylová skupina, isobutylová skupina nebo terc-butylová skupina.

"C_1-C_4-alkylamino-skupina" znamená aminovou skupinu substituovanou C_1-C_4-alkylovou skupinou, která byla definována výše.

"(Di-C_1-C_4-alkyl)amino-skupina" znamená aminovou skupinu disubstituovanou C_1-C_4-alkylovou skupinou, která byla definována výše.

"C_1-C_4-alkylsulfonylová skupina" znamená sulfonylovou skupinu substituovanou C_1-C_4-alkylovou skupinou, která byla definována výše.

"Halo-C_1-C_4-alkylová skupina" znamená alkylovou skupinu, která by definována výše substituovanou jedním nebo více, výhodně jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenu, výhodně atomy fluoru nebo atomy chloru.

"Hydroxy-C_1-C_4-alkylová skupina" znamená C_1-C_4-alkylovou skupinu, která byla definována výše, substituovanou jednou nebo více, výhodně jednou, dvěma nebo třemi hydroxy-skupinami.

"C_1-C_4-alkoxy-skupina" znamená přímou nebo rozvětvenou C_1-C_4-alkoxy-skupinu, kterou může být methoxy-skupina, ethoxy-skupina, n-propoxy-skupina, isopropoxy-skupina, n-butoxy-skupina, isobutoxy-skupina, sek-butoxy-skupina nebo terc-butoxy-skupina.

"C_1-C_4-alkoxykarbonylová skupina" znamená karbonylovou skupinu substituovanou C_1-C_4-alkoxy-skupinou, která byla definována výše, přičemž uvedenou skupinou může být methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, n-propoxykarbonylová skupina, isopropoxykarbonylová skupina, n-butoxykarbonylová skupina, isobutoxykarbonylová skupina, sek-butoxykarbonylová skupina nebo terc-butoxykarbonylová skupina.

"C_1-C_4-alkylthio-skupina" znamená přímou nebo rozvětvenou C_1-C_4-alkylthio-skupinu, kterou může být methylthio-skupina, ethylthio-skupina, n-propylthio-skupina, isopropylthio-skupina, n-butylthio-skupina, isobutylthio-skupina, sek-butylthio-skupina, sek-butylthio-skupina nebo terc.butylthio-skupina.

"C_1-C_4-acylová skupina" znamená karbonylovou skupinu substituovanou C_1-C_4-alkylovou skupinou, která byla definována výše.

"C_1-C_4-acyloxy-skupina" znamená karbonyloxy-skupinu substituovanou C_1-C_4-alkylovou skupinou, která byla definována výše.

"C_1-C_4-acylamino-skupina" znamená amino-skupinu substituovanou C_1-C_4-acylovou skupinou, která byla definována výše.

R může znamenat karbocyklickou skupinu nebo heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo více kruhových heteroatomů zvolených z množiny zahrnující dusík, kyslík a síru. V rámci jednoho provedení R znamená cykloalifatickou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, například cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 uhlíkových atomů, jakou je například cyklopropylová skupina, methylcyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, methylcyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, methylcyklohexylová skupina, dimethylcyklohexylová skupina nebo cykloheptylová skupina, výhodně cykloalylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů.

v rámci jiného provedení R znamená alespoň částečně nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 10 kruhových atomů, z nichž jeden nebo více jsou kruhové heteroatomy zvolené z množiny zahrnující dusík, kyslík a síru, výhodně 5 až 7 kruhových atomů, z nichž jeden nebo více jsou kruhové heteroatomy zvolené z množiny zahrnující dusík a kyslík, zejména 5-člennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden kruhový heteroatom, jakou je tetrahydrofurylová skupina nebo oxotetrahydrofurylová skupina.

V rámci dalšího provedení R znamená karbocyklickou nebo heterocyklickou aromatickou skupinu obsahující 5 až 15 atomů v kruhovém systému. Tak například R může být aromatickou skupinou, ve které je kruhový systém nesubstituován nebo substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny zahrnující atomy halogenů, kyano-skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

alkylthio-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, hydroxylovou skupinu, acylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acyloxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, amino-skupinu, alkylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, di-(alkyl)amino-skupinu, ve které každý z alkylových zbytků obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acyl(alkyl)amino-skupinu, ve který alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a acylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylsulfony(alkyl)amino-skupinu, ve které každý z obou alkylových zbytků obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo 5-člennou heterocyklylovou skupinu, obvykle N-heterocyclylovou skupinu obsahující jeden nebo dva dusíkové atomy. Výhodná množina aromatických skupin zahrnuje fenylovou nebo naftylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo více, výhodně jedním, dvěma nebo třemi substituenty zvolenými z množiny zahrnující kyano skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acyloxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, amin-skupinu, alkylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylamino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acyl(alkyl)amino-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a acylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylsulfonyl(alkyl)amino-skupinu, ve které každý z obou alkylových zbytků obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxy-zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, přičemž obzvláště výhodné takové aromatické skupiny zahrnují fenylovou skupinu, kyanofenylovou skupinu, tolylovou skupinu, dimethylfenylovou skupinu, ethylfenylovou skupinu,

(trifluormethyl)fenylovou skupinu, dimethoxyfenylovou skupinu, diethoxyfenylovou skupinu, hydroxyfenylovou skupinu, (methylamino)fenylovou skupinu, (methansulfonylmethylamino)fenylovou skupinu a (methoxykarbonyl)fenylovou skupinu.

Další množina takových aromatických skupin zahrnuje heterocyklické aromatické skupiny mající 6-členný heterocyklický kruh s jedním, dvěma nebo třemi heteroatomy, výhodně tvořenými atomy dusíku, přičemž tento heterocyklický kruh je nesubstituován nebo substituován jedním nebo více, výhodně jedním, dvěma nebo třemi substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, kyano-skupinu, hydroxylovou skupinu, acyloxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, amino-skupinu, alkylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, di-(alkyl)amino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylthio-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a heterocyklické kruhy případně kondenzované s benzenovým kruhem. Výhodné takové heterocyklické aromatické skupiny zahrnují skupiny, ve kterých má heterocyklická skupina jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu, zejména pyridinovou skupinu, pyrimidinovou skupinu, pyrazinovou skupinu nebo pyridazinovou skupinu. Obzvláště výhodnými heterocyklickými aromatickými skupinami jsou pyridylová skupina, pyrimidylová skupina a pyrazinylová skupina, případně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty zvolenými z množiny zahrnující halogen (zejména chlor) nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy (zejména methylová skupina nebo n-butylová skupina).

Další výhodná množina takových aromatických skupin zahrnuje heterocyklickou aromatickou skupinu mající 5-členný heterocyklický kruh s jedním , dvěma nebo třemi heteroatomy zvolenými z množiny zahrnující dusík, kyslík a síru, přičemž uvedený heterocyklický kruh je nesubstituován nebo substituován jedním nebo dvěma substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylthio-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a heterocyklický kruh je případně kondenzován s benzenovým kruhem. Výhodnými takovými aromatickými skupinami jsou skupiny, ve kterých má heterocyklický kruh jeden atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry v kruhu a jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu nebo jeden atom síry a jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu, zejména pyrolová skupina, furanová skupina, thiofenová skupina, oxazolová skupina, isoxazolová skupina, imidazolová skupina, pyrazolová skupina, furazanová skupina, thiazolová skupina nebo thiadiazolová skupina. Obzvláště výhodnými heterocyklickými aromatickými skupinami jsou pyrrolylová skupina, furylová skupina a thienylová skupina případně substituovaná jedním nebo dvěma substituenty zvolenými z množiny zahrnující halogen (zejména chlor nebo brom), alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy (zejména methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu), halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy (zejména trifluormethylovou skupinu), alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy (zejména methoxy-skupinu), alkylthio-skupinu (zejména methylthio-skupinu), kyano skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy (zejména hydroxymethylovou skupinu), isoxazolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, thiazolylová

skupina nebo thiadiazolylová skupina případně substituovaná jednou nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 uhlíkové atomy, a benzofurylová skupina, benzylthienylová skupina a benzofurazanylová skupina.

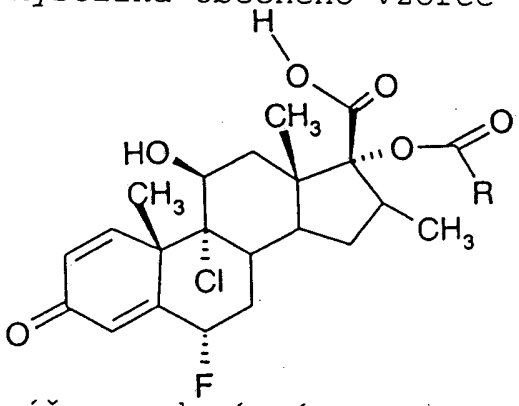
Ve sloučeninách obecného vzorce I může být methylová skupina v poloze 16 kortikosteroidového kruhového systému v konfiguraci alfa nebo beta. Výhodné jsou 16,alfa-sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R obsahuje bázickou skupinu, jsou schopné tvořit adiční soli s kyselinami, zejména farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami. Farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučeniny obecného vzorce I s kyselinami zahrnují soli s anorganickými kyselinami, jakými jsou například halogenvodíkové kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, kyselina fluorovodíková, kyselina bromovodíková a kyselina jodovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná, organickými kyselinami, jakými jsou například alifatické monokarboxylové kyseliny, jako kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina propionová a kyselina máselná, alifatické hydroxykyseliny, jako kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina vinná nebo kyselina jablečná, dikarboxylové kyseliny, jako kyselina maleinová nebo kyselina jantarová, aromatické karboxylové kyseliny, jako kyselina p-chlorbenzoová, kyselina difenyloctová nebo kyselina trifenyloctová, aromatické hydroxykyseliny, jako kyselina o-hydroxybenzoová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina 1-hydroxynaftalen-2-karboxylová nebo kyselina 3-hydroxynaftalen-2-karboxylová, a sulfonové kyseliny, jako kyselina methansulfonová nebo kyselina benzensulfonová. Tyto soli mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce I známými postupy používanými pro přípravu solí.

Zejména výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny, které jsou dále popsané v příkladech, zejména v příkladech 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 a 101.

V rámci další formy provedení vynález zahrnuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

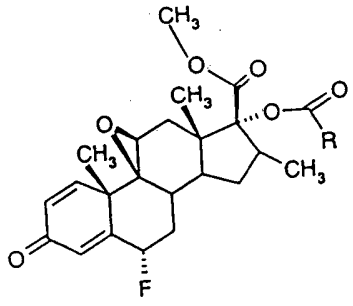
A) karboxylová kyselina obecného vzorce II



(II)

ve kterém R má výše uvedený význam, nebo její esterotvorný funkční derivát převede na jejich methylester,
nebo se

B) hydrochloruje sloučenina obecného vzorce III



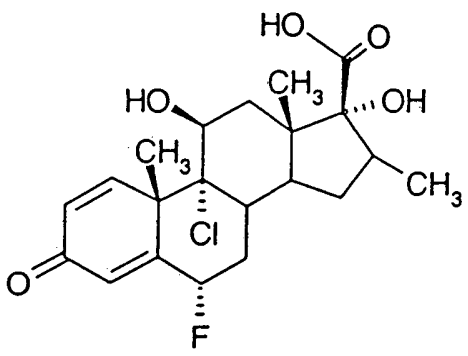
(III)

ve kterém R má výše uvedený význam.

Výše uvedená způsobová varianta A) může být provedena za použití známých postupů používaných pro převedení karboxylové kyseliny nebo jejího esterotvorného derivátu, jakým je například halogenid kyseliny, na odpovídající methylester. Vhodně se uvedená karboxylová kyselina uvede v reakci s methylesterem silné kyseliny, výhodně s dimethylsulfátem, v přítomnosti aprotické organické báze, jakou je 1,8-diazabicykoo[5.4.0] undec-7-en (DBU). Tato reakce se obvykle provádí v inertním organickém rozpouštědle, jakým je například amid, jako dimethylformamid, ether, jako tetrahydrofuran, nebo jejich směs. Reakční teplota se vhodně pohybuje od okolní teploty do teploty 100 °C.

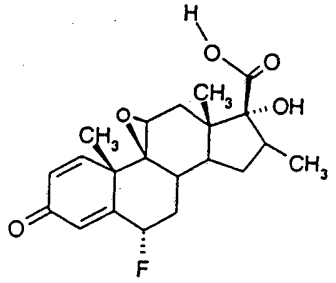
Výše uvedená způsobová varianta B) může být provedena za použití známých hydrochloračních postupů, například zaváděním plynného chlorovodíku do roztoku sloučeniny obecného vzorce III v inertním organickém rozpouštědle, jakým je například uhlovodík, jako toluen. Reakční teplota se vhodně pohybuje od okolní teploty do teploty 60 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové a mohou být připraveny vhodnou acylací odpovídající 17-hydroxy-sloučeniny, t.j. sloučeniny vzorce IV



(IV)

Uvedená acylace může být provedena za použití známých postupů, například reakcí sloučeniny vzorce IV s halogenidem kyseliny obecného vzorce RCOX, ve kterém R má výše uvedený význam a X znamená atom halogenu, jakým je například atom bromu, výhodně atom chloru. Tato reakce se obvykle provádí v přítomnosti báze, jakou je výhodně terciární organická báze, jakou je pyridin. Reakční teplota se vhodně pohybuje mezi okolní teplotou a teplotou 50 °C. Uvedená acylace může být rovněž provedena reakcí sloučeniny obecného vzorce IV s karboxylovou kyselinou obecného vzorce RCO_2H v přítomnosti aktivačního činidla, jakým je například O-(7-azabenzotriazo-1-lyl)-N,N,N´,N´-tetramethyluroniumhexafluorfosfát (HATU), a báze, jakou je výhodně terciární organická báze, jako N,N-diisopropylethylamin. Tato reakce může být provedena v dipolárním aprotickém rozpouštědle, jakým je N,N-dimethylformamid (DMF), nebo v chlorouhlovodíkovém rozpouštědle, jakým je například dichlormethan (DCM). Reakční teplota se vhodně pohybuje mezi okolní teplotou a teplotou 60 °C. Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být připraveny hydrochlorací odpovídající 9,11-epoxy-sloučeniny obecného vzorce V

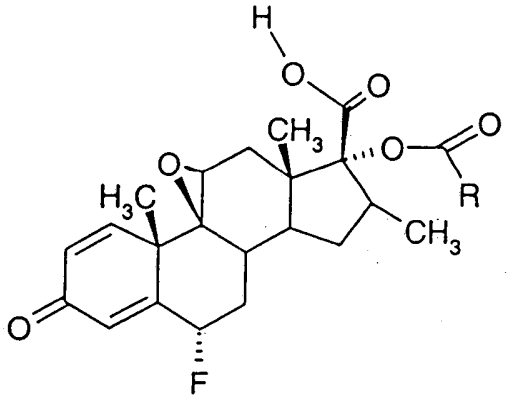


(V)

například za použití známých hydrochloračních postupů, které již byly popsány výše. Sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém má 16-methylová skupina konfiguraci alfa, mohou být připraveny postupem popsaným v: Aigbirhio a kol. J.Labelled Compd.Radiopharm.(1997), 39(7),567-584. Sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém má 16-methylová

skupina konfiguraci beta, mohou být připraveny postupem popsaným v patentovém dokumentu US 4 607 028.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou nové a mohou být připraveny převedením odpovídající 17-karboxylové kyseliny obecného vzorce VI



(VI)

na její methylester. Tato konverze může být provedena za použití postupů, které byly popsány výše pro způsobovou variantu A). Sloučeniny obecného vzorce VI mohou být připraveny acylací odpovídající 17-hydroxy-sloučeniny vzorce V. Tato acylace může být provedena za použití známých postupů, například postupem, který byl popsán výše pro acylaci sloučenin obecného vzorce IV.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečnými léčivy.

V rámci dalšího provedení vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I pro použití jako léčivo.

Sloučeniny obecného vzorce I mají důležité farmakologické vlastnosti. Tak například mají vysokou protizánětovou účinnost, která může být demonstrována tím, že inhibují syntézu faktoru TNF-alfa a uvolňování tohoto faktoru v lidské makrofagové buněčné linii, nebo tím, že inhibují zánětové stavy, zejména v dýchacích cestách,

přičemž například inhibují aktivaci eosinophilů v rámci zvířecích modelů, například v rámci myších nebo krysích modelů zánětu dýchacích cest, jak je to například popsáno v: Szarka a kol., J.Immunol.Methods (1997)202:49-57; Renzi a kol.,Am.Rev.Respir.Dis.(1993)148:932-939; Tsuyuki a kol., J.Clin.Invest.(1995)96:2924-2931; a Cernadas a kol. (1939) Am.J.Respir.Cell Mol.Biol.20:1-8.

Sloučeniny obecného vzorce I mají překvapivě malé systemické vedlejší účinky při podávání terapeuticky účinných dávek. Sloučeniny obecného vzorce I mají dlouhou dobu účinku s možnosti pouze jednodenního podání.

Inhibice syntézy faktoru TNF-alfa a jeho uvolňování z lidské makrofagové buněčné linie U937 sloučeninami obecného vzorce I může být demonstrována a stanovena testem popsaným v: Sajjadi a kol., J.Immunol.1996;156:3435-3442. Sloučeniny z příkladů 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 a 101 mají při tomto testu hodnoty IC_{50} (nM) 0,035, 0,025, 0,100, 0,05, 0,046, 0,024, 0,10, 0,102, 0,101, 0,048, 0,048, 0,102, 0,159, 0,076, 0,106, resp. 0,208.

In-vivo protizánětová účinnost může být vyhodnocena inhibicí plicní eosinofilie u krys za použití modifikace výše uvedené metody podle Szarka a kol.. Hnědí norští krysí samečkové (Male Brown Norway Rats) s tělesnou hmotností asi 200 g byli senzibilizováni v den 1 intraperitoneální injekcí 0,5 ml směsi vaječného albuminu (0,02 mg/ml) a hydroxidu hlinitého (20 mg/ml) a následnou acelulární adsorbátovou vakcínou černého kašle (0,2 ml při zředění 1:4 v 0,9% fyziologickém roztoku). Tento postup se potom opakuje v den 15 a v den 21. V den 28 se intracheálně podá

testovaná sloučenina ve formě suché práškové směsi s laktózou a při anestezi isofluranem. Po 24 hodinách se senzibilizované krysy vystaví po dobu 60 minut účinku aerosolu vaječného albuminu (5 mg/ml) a po dakších 24 hodinách se usmrtí. Zvířatům se odeberou plíce a po jejich promytí Hankovým roztokem (fyziologický roztok 100 ml; EDTA 100 mM, 100 ml; HEPES 1M, 10 ml, voda 1000 ml) se v získaném roztoku stanoví počty eosinofilů přímo za použití zařízení Corbas Helios 5Diff (Hoffman-LaRoche).

Sloučeniny z příkladů 14, 17, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 73, 99 a 101 vykazují při tomto stanovení snížení počtu eosinofilů ve srovnání se stanovením, kdy se podá pouze vehikulum, 65, 71, 63, 90, 61, 76, 69, 67, 43, 48 resp. 40 %. V příkladech 14, 26, 34 a 99 byly podány 3 mg/kg, zatímco ve zbylých příkladech byl podán 1 mg/kg.

Systemické vedlejší účinky mohou být stanoveny snížením hmotnosti brzlíku při chronickém podání krysám. Krysím samečkům Sprague-Dawley s tělesnou hmotností přibližně 250 g se nejdříve jednou denně po čtyři dny podává testovaná sloučenina v dávce 1 mg/kg buď orálně ve formě hydroxypropylcelulózové suspenze nebo intratracheálně pod anestezí isofluranem ve formě suché práškové směsi s laktózou. Po pěti dnech se zvířata usmrtí, provede se autopsie a určí se hmotnost brzlíku. Sloučeniny z příkladu 17, 26, 34, 37, 73, 99 a 101 vykazují při tomto testu snížení hmotnosti brzlíku ve srovnání s výsledky u zvířat, kterým bylo podáno pouze vehikulum, a v případě orálního podání o 20, 2, 0, 19, 9, 0 resp. 2 %. Sloučeniny z příkladů 17, 26, 73 a 99 vykazují při tomto testu snížení hmotnosti brzlíku ve srovnání s výsledky u zvířat, kterým bylo podáno poute vehikulum, a v případě intratrachealního podání o 78, 55, 31 resp. 70 %.

Vzhledem k protizánětové účinnosti sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce I použitelné při léčení zánětových stavů, zejména zánětových nebo obstrukčních chorob dýchacích cest. Toto léčení může být v rámci vynálezu symptomatické nebo profylaktické.

Zánětové nebo obstrukční choroby dýchacích cest, k jejichž léčení může být vynález použit, zahrnují astma libovolného typu nebo geneze, jako vnitřní (nealergické) astma a vnější (alergické) astma, mírné astma, střední astma, vážné astma, bronchitické astma, cvičením indukované astma, okupační astma a astma indukované po bakteriální infekci. Toto léčení astmatu rovněž zahrnuje léčení pacientů, například starých 4 nebo 5 let, kteří trpí sípavými syndromy a jsou diagnostikování nebo diagnostikovatelní jako "sípající děti" a tvoří kategorii pacientů, ke kterým se upíná velký zájem lékařů, neboť jsou tito pacienti považování za pacienty trpícími raným stádiem astma (tento stav je označován jako "syndrom sípajících dětí").

Profylaktická účinnost při léčení astmatu bude prokázána sníženou četností nebo sníženou vážností symptomatického záchvatu, například akutního nebo bronchokonstrikčního záchvatu, zlepšením funkce plic nebo zlepšenou hyperreaktivitou dýchacích cest. Uvedená účinnost může být dále prokázána snížením nároku pro ostatní symptomatickou terapii, jako je například terapie zaměřená na omezení nebo ukončení symptomatického záchvatů v případě, že k němu dojde, protizánětovým (například kortikosteroidním) nebo bronchodilatačním mechanismem. Příznivý profylaktický účinek u astmatu může být obzvláště zřejmý u pacientů náchylných k "rannímu útlumu". "Ranní

útlum" je poznaný astmatický syndrom, kterým trpí podstatné procento astmatiku a který je charakterizován astmatickým záchvatem, například mezi 4. a 6. ranní hodinou, t.j. v době, která je normálně podstatně vzdálená od jakékoliv předběžně aplikované symptomatické astmatické terapie.

Další zánětové nebo obstrukční nemoci dýchacích cest, k jejichž léčení může být vynález použit zahrnují akutní poranění plic (ALI), respirační stresový syndrom u dospělých pacientů (ARDS), chronické obstrukční pullmonární onemocnění (COPD), chronické obstrukční onemocnění dýchacích cest (COAD) nebo chronické onemocnění plic (COLD), zahrnující chronickou bronchitidu nebo dyspneu s ní spojenou, emfysemu, jakož i iniciaci hyperreaktivity dýchacích cest následkem jiné medikamentózní terapie, zejména jiné inhalační medikamentózní terapie. Vynález lze rovněž aplikovat na léčení bronchitidy libovolného typu nebo geneze, jakou je například akutní, arachidická, catarhální, krupózní, chronická nebo ftinoidní bronchitida. Další zánětové nebo obstrukční choroby dýchacích cest, k jejichž léčení může být vynález použit, zahrnují pneumokoniosy (zánětové, obecně okupační chronické nebo akutní onemocnění plic často doprovázené obstrukcí dýchacích cest a podmíněné opakovaným vdechováním prachu) libovolného typu nebo geneze, mezi které patří například aluminosa, anthrakosa, asbestosa, chalikosa, ptilosa, siderosa, silikosa, tabakosa a byssinosa.

Vzhledem k protizánětové účinnosti a zejména vzhledem k inhibici aktivace eosinofilů sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce I rovněž použitelné při léčení eosinofilně přidružených poruch, například eosinofilie, zejména eosinofilně přidružených poruch dýchacích cest (zahrnujících například morbidní eosinofilní

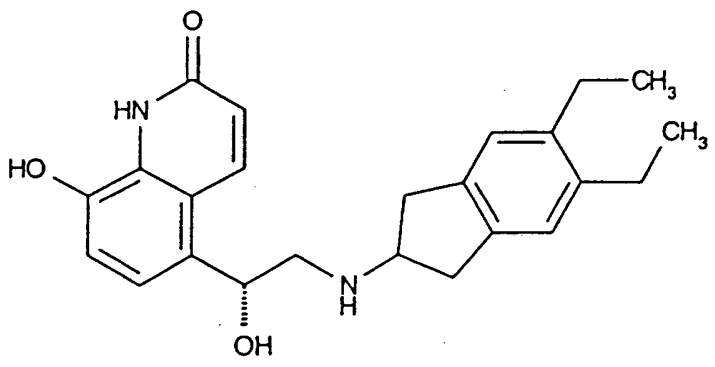
infiltraci pulmonárních tkání), včetně hypereosinofilie ať již zasahující dýchací cesty nebo/a plíce, například eosinofilně přidružených poruch dýchacích cest indukovaných Löfflerovým syndromem nebo doprovázejících Löfflerův syndrom, eosinofilní pneumonie, nákazy způsobené parazity (zejména metazoa), včetně tropické eosinofilie, bronchopulmonární aspergilosy, polyarteritické nodosy (včetně Churg-Straussova syndromu), eosifilního granulomu a eosinofilně přidružených poruch napadajících dýchací cesty aktivované reakcí na léčiva.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou rovněž použitelné pro léčení zánětových onemocnění kůže, mezi které patří například lupénka, kontaktní dermatitida, atopická dermatitida, alopecia areata, erythema multiforma, dermatitis herpetiformis, scleroderma, vitiligo, hypersensitivity angiitis, kopřivka, bullous pemphigoid, lupus erythematosus, pemphisus, epidermolysis bullosa acquisita a další zánětové choroby kůže,

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být rovněž použity pro léčení i dalších chorob nebo stavů, zejména chorob nebo stavů zahrnujících zánětovou složku, například pro léčení chorob a stavů očí, jakými jsou například konjuktivitida, keratokonjuktivitida sicca a vernální konjuktivitida, chorob napadajících nosní dutinu, včetně alergické rinitidy, chorob kloubů, mezi které patří zejména revmatoidní artritida, a zánětového onemocnění střev, jakým je například ulcerativní kolitida a Crohnova nemoc.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou rovněž použitelné jako ko-terapeutická činidla v kombinaci ostatními léčivými látkami určenými pro léčení nemocí dýchacích cest, zejména

v kombinaci s bronchodilatačními nebo protizánětovými léčivými látkami, zejména určenými pro léčení výše uvedených obstrukčních nebo protizánětových nemocí dýchacích cest, například jako látky zesilující terapeutickou účinnost uvedených léčivých látek nebo jako prostředek snižující požadovanou dávku nebo omezující potenciální vedlejší účinky uvedených účinných látek. Sloučenina obecného vzorce I může být smíšena s ostatními léčivy ve formě farmaceutické kompozice nebo může být podána separátně a to před podáním uvedené další léčivé látky nebo současně s uvedenou další účinnou látkou nebo až po podání uvedené účinné látky. Takové další účinné látky zahrnují anticholinergní nebo antimuskarinová činidla, zejménma ipratropium bromid, oxitropium bromid a tiotropium bromid, LTB4-antagonizující činidla, jako například činidla popsaná v patentopvém dokumentu US 5 451 700, LTD4-antagonizující činidla, jako například cabergolin, bromocriptin, ropinirol a 4-hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-fenyl-ethoxy)propyl] sulfonyl] ethyl] amino] ethyl] -2(3H)-benzothia-zolon a jeho farmaceuticky přijatelné soli (hydrochloridem je Viozan od společnosti Astra-Zeneca), PDE4-inhibitory, jako například Ariflo (GlaxoSmith Kline), Roflumilas (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Byer), SCH-351591 (Schering-Plough) a PD189659 (Parke-Davis) a beta-2 adrenergní receptorová agonizující činidla, jako například salbutamol, terbutalin, salmeterol a zejména formoterol a jejich farmaceuticky přijatelné soli, jakož i sloučeniny (ve volné nebo solvátové formě) obecného vzorce I uvedené v PCT mezinárodní přihlášce WO00/75114, výhodně sloučeniny uvedené v příkladech této přihlášky, zejména sloučenina vzorce



ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli nebo v solvátové formě.

Kombinace sloučenin obecného vzorce I a beta-2 agonizujících činidel, PDE4-inhibitorů nebo LTD4-antagonizujících činidel může být použita například při léčení COPD nebo zejména astmatu. Kombinace činidel podle vynálezu a anticholinergních nebo antimuskarinových činidel, PDE4-inhibitorů, LTB4-antagonizujících činidel nebo dopaminových agonizujících činidel může být například použita pro léčení astmatu nebo zejména COPD.

V souladu s výše uvedeným vynález poskytuje způsob léčení zánětového stavu, zejména zánětové nebo obstrukční choroby dýchacích cest, jehož podstata spočívá v tom, že se pacientovi, zejména lidskému pacientovi, který takové léčení potřebuje, účinné množství výše popsané sloučeniny obecného vzorce I.

V rámci jiné formy provedení vynález poskytuje použití výše popsané sloučeniny obecného vzorce I pro výrobu léčiva určeného pro léčení zánětového stavu, zejména zánětové nebo obstrukční choroby dýchacích cest.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podány libovolnou vhodnou cestou, například orálně, například ve formě tablety nebo kapsle, parenterálně, například intravenózně, inhalačně, například při léčení zánětové nebo obstrukční choroby dýchacích cest, intranazálně, například při léčení

alergické rinitidy, topicky na kůži, například při léčení atopické dermatitidy, nebo rektálně, například při léčení zánětového onemocnění střev.

V rámci dalšího provedení vynález poskytuje farmaceutickou kompozici, jejíž podstata spočívá v tom, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem. Tato kompozice může obsahovat ko-terapeutické činidlo, jakým je výše popsaná bronchodilatační nebo protizánětová účinná látka. Takové kompozice mohou být připraveny za použití konvenčních ředidel nebo pomocných látek a technik, které jsou známé v dané farmaceutické oblasti. Orální dávková forma takto může zahrnovat tablety a kapsle. Formulace pro topické podání mohou mít formu krémů, mastí, gelů nebo transdermálního dodávkového systému, kterým je například náplasť. Kompozice pro inhalace mohou být tvořeny aerosolem nebo jinou rozprášitelnou formulaci nebo formulací ve formě suchého prášku.

Vynález zahrnuje A) sloučeninu obecného vzorce I v inhalovatelné formě, například ve formě aerosolu nebo jiné rozprášitelné kompozice nebo v částicové, například mikronizované formě, B) inhalovatelné léčivo obsahující sloučeninu obecného vzorce I v inhalovatelné formě, C) farmaceutický produkt obsahující sloučeninu obecného vzorce I v inhalovatelné formě v kombinaci s inhalačním zařízením a D) inhalační zařízení obsahující sloučeninu obecného vzorce I v inhalovatelné formě.

Dávkování sloučenin obecného vzorce I použité při provádění vynálezu se bude samozřejmě měnit v závislosti

například na specifickém léčeném stavu, na požadovaném účinku a na způsobu podání. Obecně vhodné denní dávkování pro podání inhalací činí asi 0,005 až 10 mg, zatímco při orálním podání toto vhodné denní dávkování činí asi 0,05 až 100 mg.

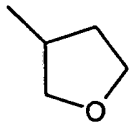
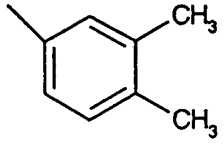
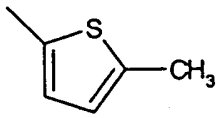
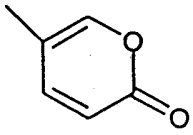
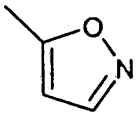
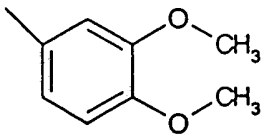
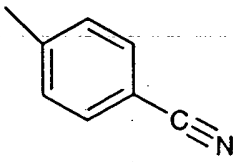
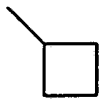
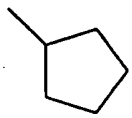
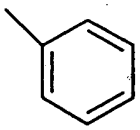
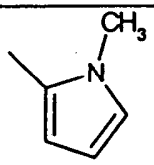
V následující části popisu bude vynález blíže objasněm pomocí konkrétních příkladů jeho provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují vlastní rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Příklady provedení vynálezu

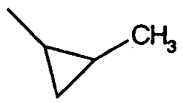
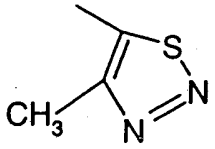
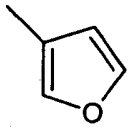
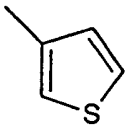
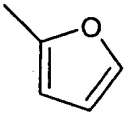
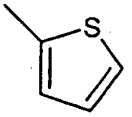
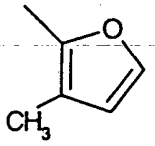
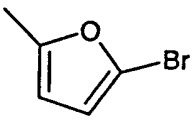
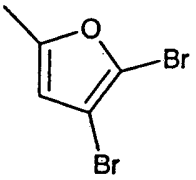
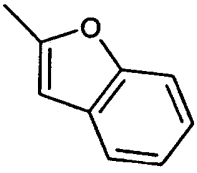
Příklad 1 až 101

Sloučeniny obecného vzorce I a způsoby jejich přípravy jsou uvedeny v následující tabulce, ve které Et znamená ethylovou skupinu a n-Bu znamená n-butylovou skupinu, přičemž vlastní způsoby přípravy jednotlivých sloučenin jsou uvedeny dále. V příkladech 34 a 45 má methylová skupina v poloze 16 konfiguraci beta, zatímco ve všech ostatních příkladech má tato skupina konfiguraci alfa.

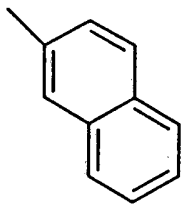
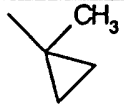
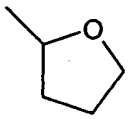
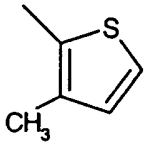
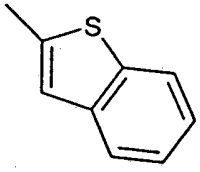
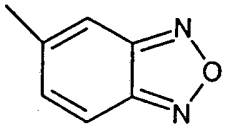
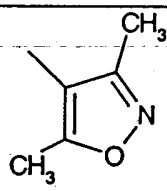
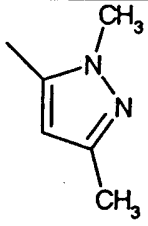
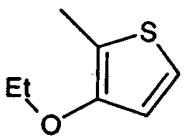
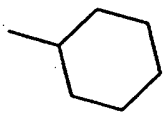
19.12.02

Příklad č.	R	Způsob	Hmot.spektrum M+
1		A	525.2
2		A	559.2
3		A	551.2
4		A	549.2
5		A	522.1 (MH+)
6		A	591.2
7		A	556.2
8		A	509.2
9		A	523.2
10		A	531.2
11		A	534.2

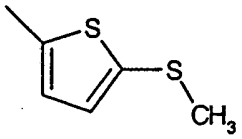
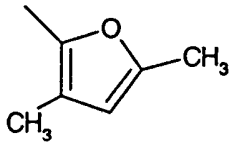
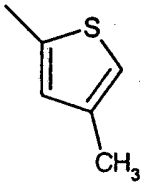
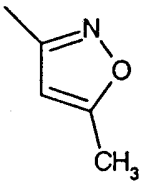
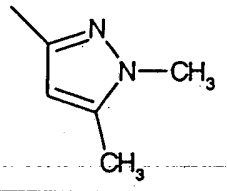
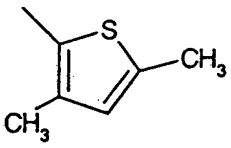
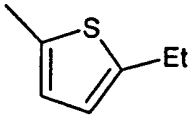
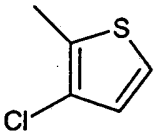
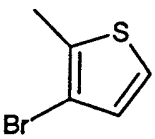
19.12.02

12		A	509.2
13		A	553.2
14		B1	495.2
15		B1	521.2
16		B2	537.2
17		B1	521.2
18		B2	537.2
19		B1	535.2
20		B1	600.1 (MH+)
21		B1	679.1 (MH+)
22		B1	571.2

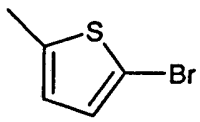
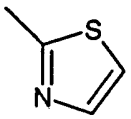
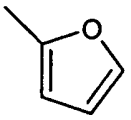
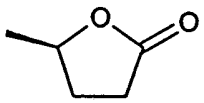
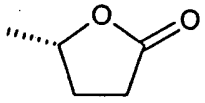
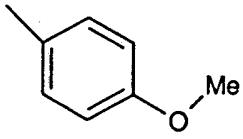
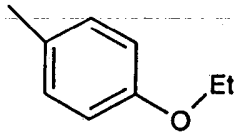
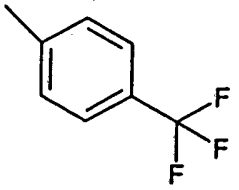
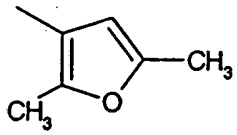
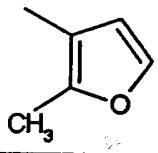
19.12.02

23		A	581.4
24		A	509.2
25		A	525.2
26		B2	551.2
27		A	587.2
28		A	573.3
29		A	550.3
30		A	549.2
31		A	581.3
32		A	537.3

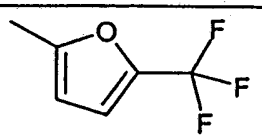
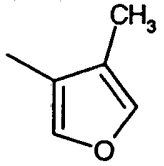
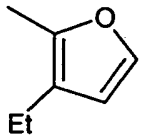
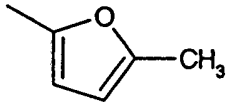
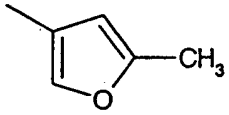
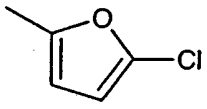
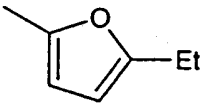
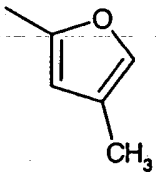
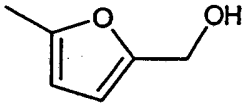
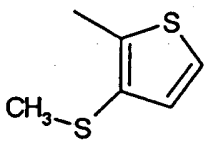
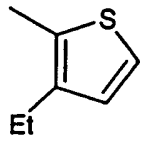
19.12.02

33		A	583.1
34		C	495.3
35		A	549.3
36		A	551.3
37		A	536.3
38		A	549.4
39		A	565.2
40		A	565.3
41		A	571.1
42		A	617.2 (MH+)

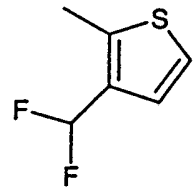
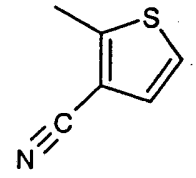
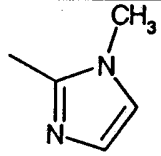
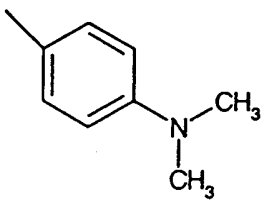
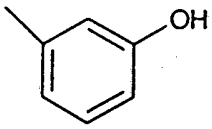
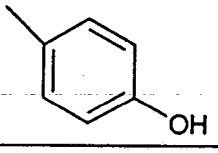
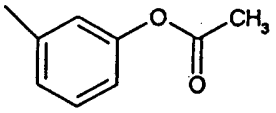
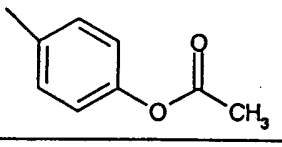
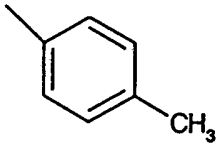
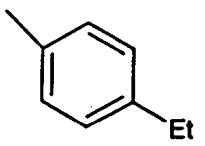
19.12.02

43		A	617.2 (MH+)
44		A	538.4
45		C	521.3
46		B1	539.3
47		B1	539.3
48		A	561.3
49		A	575.3
50		A	599.3
51		B1	549.0
52		B1	535.3

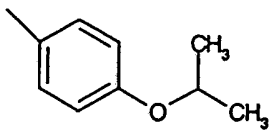
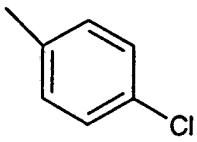
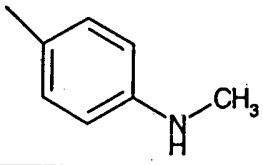
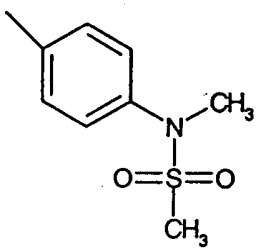
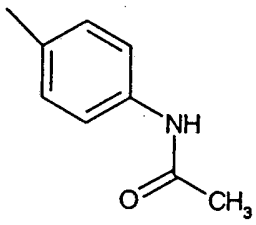
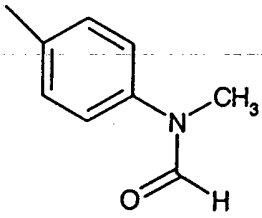
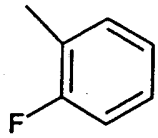
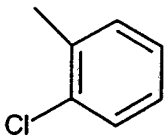
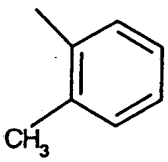
19.12.02

53		D	589.3
54		D	535.3
55		D	549.3
56		D	535.3
57		D	535.3
58		D	549.3
59		D	555.3
60		D	535.3
61		E	551.2
62		B1	582.2
63		D	565.1

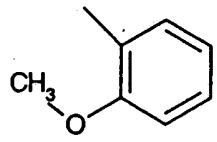
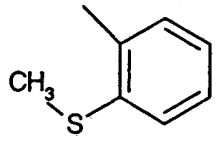
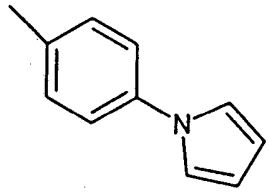
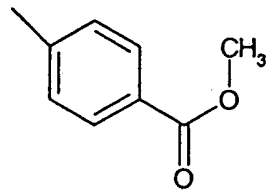
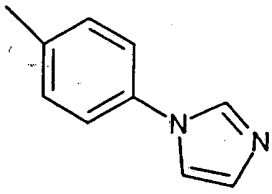
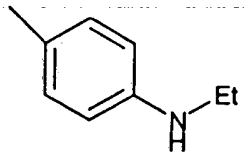
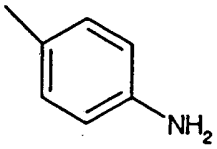
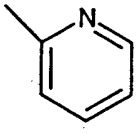
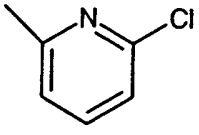
19.12.02

64		D	587.1
65		D	562.1
66		B1	535.2
67		D	574.2
68		F	547.2
69		F	547.2
70		D	589.2
71		D	589.2
72		D	545.6
73		D	559.6

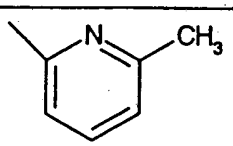
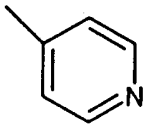
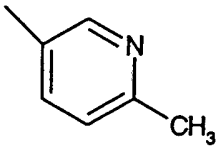
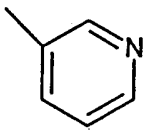
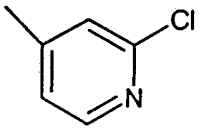
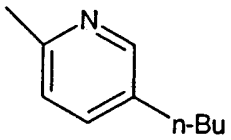
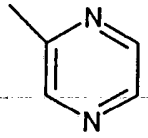
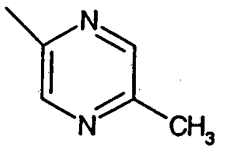
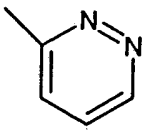
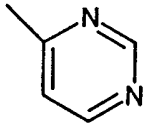
19.12.02

74		D	589.7
75		D	565.6
76		D	560.6
77		G	638.7
78		D	588.2
79		D	588.2
80		A	549.1
81		A	565.1
82		A	545.2

19.12.02

83		A	561.1
84		A	577.1
85		D	596.2
86		H	588.5
87		D	597.0
88		D	574.1
89		I	546.1
90		D	532.27
91		D	566.2

19.12.02

92		D	546.3
93		D	532.3
94		D	546.3
95		D	546.3
96		D	566.2
97		D	588.1
98		D	533.30
99		D	547.30
100		D	533.30
101		D	533.30

Způsob A

Stupeň 1

Kyselina (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6--fluor-17-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,-12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-karboxylová (50 g) se rozpustí v dioxanu (500 ml). Skrze získaný roztok se probublává po dobu 15 mionut plynný chlorovodík a reakční směs se míchá při okolní teplotě. Po 4 hodinách se rezultující sraženina oddělí filtrací a promyje methanolem. Surový produkt se zahřeje na teplotu varu v methanolu a za tepla zfiltruje. Filtrát se odpaří, přičemž se zakto získá kyselina (6S,9R,10S,11S,13S,16R,-17R)-9-chlor-6-fluor-11,17-dihydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-karboxylová.
Vybrané signály ^{1}H-NMR (d_6-DMSO):
6,10 (1H,d),
6,30(1H,dd),
7,25 (1H,d).

Stupeň 2

Produkt ze stupně 1 (250 mg) se rozpustí v pyridinu (1,5 ml) a získaný roztok se přidá k 4-methyl-1,2,3-thiadiazol-5-karbonylchloridu (108 mg). Reakční směs se potom míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin, načež se po kapkách přidá 6N HCl. Rezultující sraženina se oddělí filtrací a vysuší, přičemž se získá (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-17-karboxy-9-chlor-6-fluor-11--hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,-

15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 4-methyl-[1,2,3] thiadiazol-5-karboxylové.
Retenční doba při vysoce výkonné kapalinové chromatografii (HPLC): 0,849 minuty; podmínky HPLC: kolona Zorbax High Resolution, A=0,1 % kyselina trifluoroctová ve vodě, B=0,1% kyselina trifluoroctová v acetonitrilu, gradient 30 až 95 % B v A za 1 minutu při 4 ml/min, 50 °C.

Stupeň 3

Produkt ze stupně 2 (326 mg) se rozpustí v dimethylformamidu (0,5 ml) a tetrahydrofuranu (1 ml). Přidá se 1,8-diazabicyklo[5.4.0] undec-7-en (DBU, 101 mg) a potom ještě dimethylsulfát (84 mg). Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin, načež se reakční směs rozdělí mezi vodu a dichlormethan. Organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Směs se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1, přičemž se získá (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9--chlor-6-fluor-11-hydroxy-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H--cyklopenta[a] fenanthren-17-y-ester kyseliny 4-methyl[1,2,3] thiadiazol-5-karboxylové.

Způsob B1

Stupeň B1

Kyselina (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,-

12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-karboxylová (5g) se rozpustí v pyridinu (15 ml) a získaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Přidá se 2-furoylchlorid (1,82 g) a reakční směs se míchá při okolní teplotě. Po 2 hodinách se reakční směs po kapkách přidá k intenzivně míchanému roztoku 6M HCl, fáze se rozdělí a organická fáze se promyje vodou a solankou. Po vysušení nad síranem hořečnatým a odpaření se získá (6S,9S,10S,11S,13S,-16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-karboxy-10,13,16-trimethyl--3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny furan-2-karboxylové.

Vybrané signály ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) delta:

6,30 (1H,dd),

6,5 (2H,m),

6,55 (1H,d),

7,20-7,65 (m,2H).

Stupeň 2

Produkt ze stupně 1 (6,20 g) se rozpustí v ethylacetátu (100 ml). K získanému roztoku se postupně přidá 1,8-diazabicyklo[5.4.0] undec-7-en (2,20 g) a dimethylsulfát (1,83 g). Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin, načež se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Po krystalizaci z methanolu se získá (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,-15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny furan-2-karboxylové.

Vybrané signály ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) delta:

3,75 (3H,s),

6,30 (1H,dd),

6,45 (1H,d),
6,55 (2H,m),
7,15 (1H,d),
7,60 (1H,d).

Stupeň 3

Produkt ze stupně 2 (4,5 g) se rozpustí v toluenu (150 ml). Skrze získaný roztok se probublává po dobu 15 minut plynný HCl a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 6 hodin. Rozpouštědlo se potom odpaří a surový produkt se ponechá vykrystalizovat z isopropanolu, přičemž se získá (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-chlor-6-fluor-11-hydroxy-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,-13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17--17-yl ester kyseliny furan-2-karboxylové.

Způsob B2

Stupeň 1

Kyselina (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6--fluor-17-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,-12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren--17-karboxylová (20 g) se rozpustí v pyridinu (50 ml) a získaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C. K získanému roztoku se přidá 2-methylthiofen-2-karbonylchlorid (9,39 g) a reakční směs se míchá při okolní teplotě. Po 2 hodinách se reakční směs po kapkách přidá k intenzivně míchanému roztoku 6M HCl. Přidá se dichlormethan, fáze se rozdělí a organická fáze se promyje vodou a solankou. Po vysušení nad

síranem hořečnatým, odpaření a mžikové sloupcovou chromatografii na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 25:1 se získá (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6--fluor-17-karboxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,-12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren--17-yl-ester.

Vybrané signály ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) delta:

0,90 (3H,d),

0,95(3H,s),

1,40(3H,s),

2,40 (3H,s).

Stupeň 2

Produkt ze stupně 1 (11,1 g) se rozpustí v ethylacetátu (200 ml). Přidá se 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (4,05 g) a dimethylsulfát (3,36 g) a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin, načež se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Po krystalizaci z methanolu se získá (6S,9S,10S,11S,13S,16R,-17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H--cyklopenta[a]fenanthren-17-yl-ester kyseliny 3-methylthiofen-2-karboxylové.

Vybrané ^{1}H-NMR-signály ($CDCl_3$) delta:

0,90 (3H,d),

0,92 (3H,s),

1,40 (3H,s),

2,40 (3H,s),

3,65 (3H,s).

Stupeň 3

Produkt ze stupně 2 (16 g) se rozpustí v toluenu (250 ml). Skrze získaný roztok se probublává roztok plynného HCl po dobu 15 minut a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se nejdříve ponechá vykrystalizovat z acetonitrilu a potom z isopropanolu, přičemž se získá (6S,9R,10S,11S,13S,16R,-17R)-9-chlor-6-fluor-11-hydroxy-17-methoxykarbonyl-10,13,-16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 3-methylthiofen-2-karboxylové.

Způsob C

Stupeň 1

Kyselina (6S,9S,10S,11S,13S,16S,17R)-9,11-epoxy-6--fluor-17-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,-12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren--17-karboxylová (1g) se rozpustí v pyridinu (5 ml). Přidá se cyklopropylkarbonylchlorid (330 mg) a reakční směs se míchá při okolní teplotě. Po 2 hodinách se roztok po kapkách přidá k intenzivně míchanému roztoku 6M HCl. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací a vysuší, přičemž se získá kyselina (6S,9S,10S,11S,13S,16S,17R)-9,11-epoxy-17--cyklopropankarbonyloxy-6-fluor-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta-[a] fenanthren-17-karboxylová.
Vybrané signály ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d:
6,25 (1H,dd),

6,45 (1H,d),
6,55 (1H,d).

Stupeň 2

Produkt ze stupně 1 (1,1 g) se rozpustí v ethylacetátu (25 ml). Postupně se k získanému roztoku přidá 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-en (450 mg) a dimethylsulfát (370 mg). Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin, načež se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Surový produkt se ponechá vykrystalizovat z methanolu, přičemž se získá methylester kyseliny (6S,9S,10S,11S,13S,16S, 17R)-9,11-epoxy-17-cyklopropankarbonyloxy-6-fluor-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta-[a]fenanthren-17-karboxylové.
Vybrané signály ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) delta:
3,65 (3H,s),
6,25 (1H,dd),
6,45 (1H,d), 6,55 (1H,d).

Stupeň 3

Produkt ze stupně 2 (500 mg) se rozpustí v toluenu (20 ml). Získaným roztokem se probublává po dobu 5 minut plynný chlorovodík a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se ponechá vykrystalizovat ze směsi isopropanolu a methanolu, přičemž se získá methylester kyseliny (6S,9R,10S,11S,13S,-16S,17R)-9-chlor-17-cyklopropankarbonyloxy-6-fluor-11-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,-

16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-karboxylové.

Způsob D

Stupeň 1

K ochlazenému (0 °C) roztoku kyseliny 5-methylpyrazin-2-karboxylové (736 mg) v dimethylformamidu (7 ml) se přidá N,N-diisopropylethylamin (2,3 ml) a potom O-(7-azabenzotriazo-1-yl)-N,N,N´,N´-tetramethyluroniumhexafluorfosfát (HATU, 2,26 g). Získaná suspenze se míchá při okolní teplotě po dobu 10 minut, načež se přidá roztok kyseliny (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17--hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,-15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-karboxylové (2g) v dimethylformamidu (7 ml). Po 2 hodinách se reakční směs po kapkách přidá k roztoku 1M HCl. Produkt se oddělí filtrací, promyje opakovaně vodou a vysuší, přičemž se získá (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17--karboxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,-15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 5-methylpyrazin-2-karboxylové.
Vybrané signály ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) delta:
0,95 (3H,d),
1,10 (3H,s),
1,40 (3H,s),
2,65 (3H,s).

Stupeň 2

Produkt ze stupně 1 (2,50 g) se rozpustí v dimethylformamidu (11 ml) a získaný roztok se ochladí na

teplotu 0 °C. K získanému roztoku se přidá 1,8-diazabicyklo[5.4.0] -undec-7-en (1,68 g) a po 10 minutách ještě dimethylsulfát (953 mg). Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin, načež se nalije do vody a extrahuje ethylacetátem. Sloučené organické fáze se promyjí vodou a solankou, načež se vysuší nad síranem sodným. Po odpaření se získá (6S,9S,-10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbonyl--10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17--dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 5-methylpyrazin-2-karboxylové.
Hmotové spektrum: (M+H) 511.

Stupeň 3

Produkt ze stupně 2 (1,92 g) se rozpustí v toluenu (100 ml). Získaným roztokem se probuvlává plynný HCl po dobu 90 minut a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se potom odpaří a surový produkt se rozetře s horkým ethanolem a vysuší, přičemž se získá 6S,-9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-chlor-6-fluor-11-hydroxy-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,-13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17--yl-ester kyseliny 5-methylpyrazin-2-karboxylové.

Způsob E

Stupeň 1

K ochlazenému (0 °C) roztoku kyseliny 5-acetoxyfuran-2-karboxylové (258 mg) v dimethylformamidu

(1 ml) se přidá N,N-diisopropylethylamin (0,508 ml) a potom ještě HATU (556 mg). Získaná suspenze se míchá při okolní teplotě po dobu 10 minut, načež se k ní přidá roztok kyseliny (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17--hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,-15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-karboxylové (500 mg) v dimethylformamidu (1 ml). Po 2 hodinách se reakční směs pozvolna přidá k roztoku 0,2M HCl a extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se promyje vodou a solankou, načež se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-karboxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,-12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-yl-ester kyseliny 5-acetoxyfuran-2-karboxylové.
Chromatografie na tenké vrstvě: R_f 0,5 (elueční soustava:směs dichlormethanu a methanolu).

Stupeň 2

Produkt ze stupně 1 (721 mg) se rozpustí v ethylacetátu (25 ml). K získanému roztoku se přidá 1,8-diazabicyklo-[4.5.0]undec-7-en (242 mg) a potom ještě dimethylsulfát (201 mg) a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin, načež se zředí 0,2 M HCl. Organická fáze se promyje vodou a solankou, načež se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Po přečistění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanů a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 se získá (6S,-9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbo-nyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,-17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-yl-ester kyseliny 5-acetoxyfuran-2-karboxylové.
Vybrané signály NMR ($CDCl_3$) delta:
0,96 (3H,d),

0,98 (3H,s),
1,40 (3H,s),
2,18 (3H,s),
2,76 (3H,s).

Stupeň 3

Produkt ze stupně 2 (555 mg) se rozpustí v methanolu (10 ml) a k získanému roztoku se přidá 2M methanolický roztok hydroxidu sodného (1 ml). Po 1 hodině se rozpouštědlo odpaří a zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Po přečistění mžikovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanů a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1 se získá (6S,9S,10S,-11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbonyl-10,-13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 5-hydroxyfuran-2-karboxylové.
Chromatografie na tenké vrstvě: R_f 0,25 (eluční soustava: směs hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1).

Stupeň 4

Produkt ze stupně 3 (250 mg) se rozpustí v toluenu (10 ml) a dioxanu (10 ml). Získaným roztokem se probublává plynný HCl po dobu 10 minut a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se přečistí mžikovou chromatografií na silikagelu za použití elučníé soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1, načež se rozetře s etherem, přičemž se získá (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-

-chlor-6-fluor-11-hydroxy-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 5-hydroxyfuran-2-karboxylové.

Způsob F

Stupeň 1

Kyselina (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6--fluor-17-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,-12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren--17-karboxylová se převede způsobem, který je analogický se způsobem, popsaným ve stupni 1 způsobu D, na (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-karboxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 3-acetoxybenzoové.

Stupeň 2

Produkt se stupně 1 se převede způsobem, který je analogický se způsobem popsaným ve stupni 2 způsobu D, na (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,-15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 3-acetoxybenzoové.
Hmotové spektrum: 552 (M+).

Stupeň 3

Produkt ze stupně 2 se převede způsobem, který je analogický se způsobem popsaným ve stupni 3 způsobu E, na (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-yl-ester kyseliny 3-hydroxybenzoové.
Hmotové spektrum: 510(M+).

Stupeň 4

Produkt ze stupně 3 se převede způsobem, který je analogický se způsobem popsaným ve stupni 4 způsobu E, na (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-chlor-6-fluor-11-hydroxy-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-yl-ester kyseliny 3-hydroxybenzoové.

Způsob G

Step 1

Kyselina (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-karboxylová se převede způsobem, který je analogický se způsobem popsaným ve stupni 1 způsobu D, na (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-karboxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-yl-ester kyseliny 4-methylaminobenzoové. (Retenční

doba při HPLC: 0,728 minut,podmínky: kolona Max RP High Resolution, A=0,05% kyselina trifluoroctová ve vodě, B=0,105% kyselina trifluoroctová v acetonitrilu, gradient 30 až 95 % B v A během 1 minuty při 4 ml/min, 50 °C.

Stupeň 2

Produkt ze stupně 1 se převede způsobem, který je analogický ze způsobem popsaným ve stupni 2 způsobu D, na (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxy-karbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,-15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 4-methylaminobenzoové.
Hmotové spektrum: 523(M+).

Stupeň

Produkt ze stupně 2 (42 mg) se rozpustí v dichlormethanu (1 ml) a 1,8-doazabicyklo[5.4.0] undec-7-en (66 mg) se přidá k získanému roztoku, načež se k tomuto roztoku po 5 minutách přidá ještě methansulfonylchlorid (114 mg). Reakční směs se zahřívá přes noc na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo odpaří a zbytek se vyjme dimethylformamidem. Získaný roztok se po kapkách přidá k 1M HCl a rezultující pevný podíl se oddělí filtrací a vysuší, přičemž se získá (6S,9S,10S,11S,13S,-16R,17)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro--3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 4-(methasulfonylmethylamino)benzoové.
Hmotové spektrum: 601 (M+).

Stupeň 4

Produkt ze stupně 3 (35 mg) se rozpustí v toluenu (10 ml) a získaným roztokem se probublává plynný HCl po dobu 5 minut, načež se tento roztok míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rezultující pevný produkt se oddělí filtrací a vysuší, přičemž se získá (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9--chlor-6-fluor-11-hydroxy-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 4-(methansulfonylmethylamino)benzoové.

Způsob H

Stupeň 1

K suspenzi kyseliny tereftalové (1g) v dimethylformamidu (5 ml) se přidá hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 241 mg), načež se k této suspenzi po 5 minutách přidá 2-(trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (0,998 g). Po 2 hodinách se reakční směs po kapkách přidá do vody a vyloučený pevný podíl se izoluje filtrací a vysuší. Po přečistění mžikovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného ethylacetátem se získá mono-(2-trimethylsilylethoxymethyl)-ester kyseliny tereftalové.
Retenční doba při HPLC: 0,879 minuty, podmínky jako při způsobu G.

Stupeň 2

Kyselina (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-hydroxy--10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-karboxylová se převede způsobem, který je analogický se způsobem popsaným ve stupni 1 způsobu D, na (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11--epoxy-6-fluor-17-karboxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,-9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-yl-ester kyseliny tereftalové.
Retenční doba při HPLC: 1,046 minuty, podmínky jako při způsobu G.

Stupeň 3

Produkt ze stupně 2 se převede způsobem, který je analogický se stupněm 2 způsobu D, na trimethylsilylethoxymethyl)-(6S,9S,10,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor--17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,-11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]-yl-ester kyseliny tereftalové.

Stupeň 4

Produkt ze stupně 3 (320 mg) se rozpustí v toluenu (10 ml a získaným roztokem se probublává plynný HCl po dobu 5 minut, načež se roztok míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Vyloučený pevný podíl se oddělí filtrací, rozetře s dichlormethanem a vysuší, přičemž se získá (6S,9R,10S,-11S,13S,16R,17R)-9-chlor-6-fluor-11-hydroxy-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,-14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-yl-

-monoester kyseliny tereftalové.
Hmotové spektrum: 575.1 (M+).

Stupeň 5

Produkt ze stupně 4 (24 g) se rozpustí v dimethylformamidu (0,5 ml), načež se k získanému roztoku přidá 1,8-diazabicyklo[5.4.0] undec-7-en a potom ještě DMS (7g) a reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 1 hodiny. Tato reakční směs se potom po kapkách přidá do 1M HCl a vyloučený pevný podíl se izoluje filtrací a vysuší, přičemž se získá 1-methyl-4-[(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl--3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl] ester kyseliny tereftalové.

Způsob I

Stupeň 1

Kyselina (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6--fluor-17-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo,6,7,8,9,10,11,-12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren--17-karboxylová se převede způsobem, který je analogický se způsobem popsaným ve stupni 1 způsobu D, na (6S,9S,10S,-11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-karboxy-10,13,16--trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodeka-hydro-3H-cyklopenta[a] fenanthren-17-yl-ester kyseliny 4--(terc-butoxykarbonylamino)benzoové.
Retenční doba při HPLC: 0,873 minuty, podmínky jako při způsobu G.

Stupeň 2

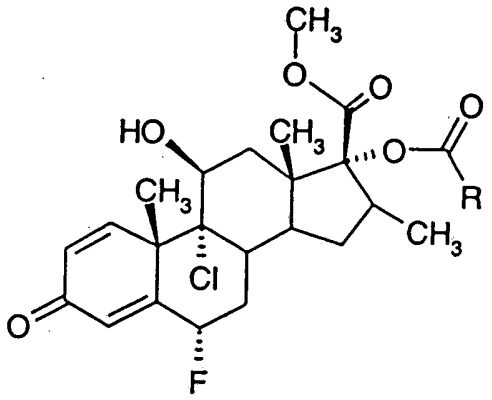
Produkt podle stupně 1 se převede způsobem popsaným ve stupni 2 způsobu D na (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-epoxy-6-fluor-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo--6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta-[a]fenanthren-17-yl-ester kyseliny 4-(terc-butoxykarbonyl-amino)benzoové.
Hmotové spektrum: 609,7 (M+).

Stupeň 3

Produkt ze stupně 2 (510 mg) se rozpustí ve 150 ml toluenu a získaným roztokem se probublává po dobu 5 minut plynný chlorovodík, načež se roztok míchá při okolní teplotě po dobu 48 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a surový produkt se ponechá vykrystalizovat ze směsi ethylacetátu a cyklohexanu, přičemž se získá (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)--9-chlor-6-fluor-11-hydroxy-17-methoxykarbonyl-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-cyklopenta[a]fenanthren-17-yl-monoester kyseliny 4-aminobenzoové.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

ve kterém R znamená jednovalenční cyklickou organickou skupinu obsahující 3 až 15 atomů v kruhovém systému.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R znamená cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů.

3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R znamená alespoň částečně nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 10 kruhových atomů, z nichž jeden nebo více jsou kruhové heteroatomy zvolené z množiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry.

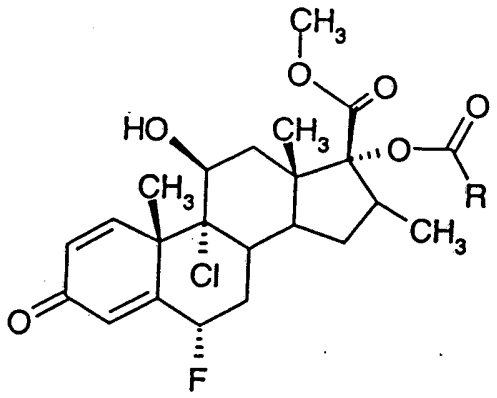
4. Sloučenina podle nároku 3 obecného vzorce I, ve kterém R znamená 5-člennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden kruhový heteroatom.

5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, acyloxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, amino-skupinu, alkylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, di(alkyl)amino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, acylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, acyl(alkyl)amino-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a acylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylsulfonyl(alkyl)amino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a 5-člennou N-heterocyklylovou skupinu.

6. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R znamená heterocyklickou aromatickou skupinu mající 5-členný heterocyklický kruh s jedním, dvěma nebo třemi kruhovými heteroatomy zvolenými z množiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, přičemž tento heterocyklický kruh je nesubstituován nebo substituován jedním nebo dvěma substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylthio-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinu a hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a tento heterocyklický kruh je případně kondenzován s benzenovým kruhem.

7. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R znamená heterocyklickou aromatickou skupinu mající 6-členný heterocyklický kruh s jedním nebo dvěma atomy dusíku, přičemž tento heterocyklický kruh je nesubstituován nebo substituován jedním nebo dvěma substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, kyano-skupinu, hydroxylovou skupinu, acyloxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, amino-skupinu, alkylamino-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, di(alkyl)amino-skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, hydroxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxy-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a alkylthio-skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a tento heterocyklický kruh je případně kondenzován s benzenovým kruhem.

8. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

ve kterém 16-methylová skupina má konfiguraci alfa a R znamená 5-methyl-2-thienylovou skupinu, N-methyl-2-pyrolylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, 3-methyl-2-furylovou skupinu, 3-methyl-2-thienylovou skupinu, 5-methyl-3-isoxazolylovou

skupinu, 3,5-dimethyl-2-thienylovou skupinu, 2,5-dimethyl-3-furylovou skupinu, 4-methyl-2-furylovou skupinu, 4-(dimethylamino)fenylovou skupinu, 4-methylfenylovou skupinu, 4-ethylfenylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 4-pyrimidylovou skupinu nebo 5-methyl-2-pyrazinylovou skupinu nebo 16-methylová skupina má kongiguraci beta a R znamená cyklopropylovou skupinu.

9. Sloučenina podle některého z předcházejících nároků 1 až 8 obecného vzorce I, ve kterém R obsahuje bázickou skupinu a sloučenina je ve formě adiční soli s kyselinou.

10. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 9 v kombinaci s další léčivou látkou, která má bronchodilatační nebo protizánětový účinek a kterou je zejména agonista beta-2 adrenergního receptoru.

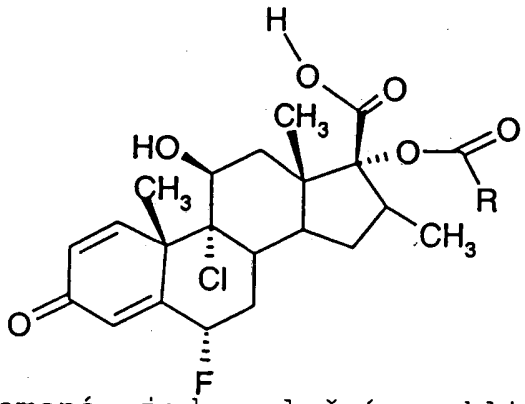
11. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 10 pro použití jako léčivo.

12. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 10 pro výrobu léčiva určeného pro léčení zánětového stavu.

13. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 10, případně společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

14. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, v y z n a - č e n ý t í m, že se

A) kyselina obecného vzorce II

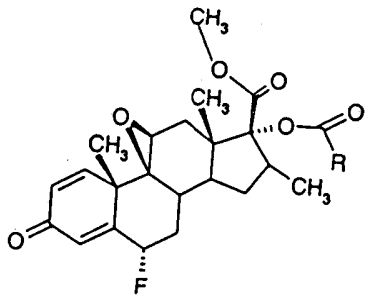


(II)

ve kterém R znamená jednovaleční cyklickou organickou skupinu, nebo její esterotvorný funkční derivát, převede na jejich methylester,

nebo se

B) hydrochloruje sloučenina obecného vzorce III



(III)

ve kterém R znamená jednovalenční cyklickou organickou skupinu.

15. Sloučenina obecného vzorce II nebo III definovaná v nároku 14.

Zastupuje: